UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1941 — N° 25

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE
DE LA CORTICO-SURRÉNALE

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACIE

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Novembre 1941

PAR

MONNET ROBERT
Né le 24 Août 1908, à Clermont-Ferrand
Pharmacien supérieur — Licencié ès Sciences
Agrégé de Pharmacie

MEMBRES DU JURY :

MM. LEBON, Doyen de la Faculté, Professeur de Clinique thérapeutique médicale..... Président.
TOURNADE, Professeur de Physiologie.....
MUSSO, Professeur de Pharmacie ..... Juges.
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique.

IMPRIMERIE A. JOYEUX
2, RUE DENFERT-ROCHEREAU
ALGER
1941

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1941 — N° 25

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE
DE LA CORTICO-SURRÉNALE

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE
ET DE PHARMACIE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Novembre 1941

PAR

MONNET ROBERT

Né le 24 Août 1908, à Clermont-Ferrand
Pharmacien supérieur — Licencié ès Sciences
Agrégé de Pharmacie

MEMBRES DU JURY :

MM. LEBON, Doyen de la Faculté, Professeur de Clinique thérapeutique médicale..... Président.
TOURNADE, Professeur de Physiologie..... } Juges.
MUSSO, Professeur de Pharmacie ..... } Juges.
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique. } Juges.

IMPRIMERIE A. JOYEUX
2, RUE DENFERT-ROCHEREAU
ALGER
1941

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✱, ⚷, I. ◎).
Doyen honoraire	LEBLANC (✱, ⚷, I. ◎).
Assesseur	CABANES (✱, ⚷, I. ◎).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✱, ⚷, I. ◎).
Histologie et Embryologie	BENOIT (✱, ⚷, I. ◎).
Clinique gynécologique	CABANES (✱, ⚷, I. ◎).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✱, ⚷, I. ◎
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ◎)
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ◎, ◉, O.
Hygiène, hydrologie et climatologie.	GIBERTON (✱, A. ◎).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✱, ⚷, I. ◎)
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✱, ⚷, I. ◎).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✱, ⚷, I. ◎).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ◎).
Pharmacie	MUSSO (✱, I. ◎),
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ◎),
Physique médicale	PORTES (✱, ⚷, I. ◎).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✱, ⚷, I. ◎).
Anatomie	DE RIBET (✱, ⚷, I. ◎).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✱, ⚷).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✱, ⚷, I. ◎).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✱, ⚷, I. ◎).
Physiologie	TOURNADE (O. ✱, ⚷, I. ◎
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✱, ⚷, I. ◎). M. LEBLANC (✱, ⚷, I. ◎).
M. COURRIER (✱, ⚷, I. ◎). M. WEBER (✱, ⚷, I. ◎).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✱, ⚷, I. ◎), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✱, I. ◎), agrégé (Chirurgie).

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
Anatomie	N...
Anatomie pathologique	N...
Chimie médicale	N...
Chirurgie	CURTILLET. GOINARD. SABADINI (A. ◎).
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ◎).
Histologie	KEHL.
Médecine	LACROIX (A. ◎). THIODET (⚷). N...
Pharmacie	MONNET.
Physiologie	N...

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ◎).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improb
tion aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être cons
dérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MA FEMME ET A MON FILS

En gage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

Affectueusement.

A MES AMIS

A Monsieur le Recteur G. HARDY (O. ✻)

Recteur de l'Académie d'Alger

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur J. LEBON (O. ✻, ⚕)

Doyen de la Faculté mixte

de Médecine et de Pharmacie d'Alger

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant la présidence du jury de ma thèse.

Au Doyen et Maître éminent, j'exprime ici l'hommage de mon profond respect, de ma reconnaissance et le prie de croire à mon entier dévouement.

A Monsieur le Professeur TOURNADE (O. ✻, ✻)

Professeur de Physiologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
et de l'Académie royale de Médecine de Belgique

Au Maître incomparable, au distingué Physiologiste vont mes sentiments d'admiration.

Au Maître qui m'a honoré de son amitié, qui m'a prodigué conseils et encouragements, je dois une infinie reconnaissance et l'assure de ma respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur MUSSO (✻)

Professeur de Pharmacie

A mon Maître en Pharmacie, en témoignage de mon inaltérable et affectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie pathologique

En hommage reconnaissant au Maître et à l'Ami.

A MES MAITRES, A MES COLLEGUES,
A MES AMIS DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL

INTRODUCTION

L'évolution de nos connaissances en physiologie surrénale a comporté trois périodes :

I. Après l'étude anatomo-clinique primordiale d'Addison, Brown-Sequard et ses successeurs (Langlois, Sw. Vincent, Biedl, etc.) ont montré que l'extirpation des deux capsules, à la condition d'être totale, provoquait rapidement la mort du sujet, en quelques heures ou quelques jours.

Cependant la complexité structurale de la glande, faite de deux tissus embryologiquement et histologiquement distincts — le médullaire, chromaffine et le cortical, lipoïdique — incitait à rechercher quel est celui dont le déficit entraîne des accidents d'asthénie et la mort prochaine.

II. Les recherches d'Oliver et Schafer, en 1894, ouvrant cette enquête, ont établi quel rôle revenait à la médullaire : les extraits aqueux de cette partie de l'organe, injectés dans la circulation, provoquent toutes les activités fonctionnelles que régit le sympathique, notamment vaso-constriction

et hypertension. Puis, quand, l'année suivante, Cybulski eût reconnu que le sang veineux surrénal possède les mêmes propriétés, on admit que la médullo-surrénale devait livrer une sécrétion interne, véritable hormone du sympathique. En 1901, Aldrich et Takamine, chacun de leur côté, isolaient le principe actif, l'adrénaline, dont trois ans plus tard Stolz réalisait la synthèse.

Après une période de doute et de controverses, Tournade et Chabrol (1921), à l'aide de leur technique d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, mettaient hors de discussion l'intervention physiologique de cette adrénaline et précisaient les conditions anatomiques et fonctionnelles de sa sécrétion. Ces résultats furent confirmés de tous côtés.

III. Cependant, des expériences de Wheeler et Sw. Vincent (1917) et de Houssay et Lewis (1921) prouvaient que cette fonction adrénalinogène n'épuisait pas tout l'intérêt physiologique des surrénales, et que le rôle vital de ces glandes appartenait non pas au tissu chromaffine, mais au cortical. En effet, des chiens, dont les capsules ont été évidées de leur moelle, survivent indéfiniment à l'opération. Aussi, depuis cette époque et surtout dans les quinze dernières années, de tous côtés s'est-on efforcé de préciser le rôle éminent du cortex et de ses constituants chimiques.

Dans ce but, on a d'abord essayé d'obtenir des extraits glandulaires sans adrénaline. Ils ont été capables, non seulement d'empêcher les animaux décapsulés de mourir (Stewart et Rogoff, Hartman,

Swingle et Pfiffner, etc.), mais aussi de corriger le syndrome humoral caractéristique de l'insuffisance surrénale, syndrome que Baumann et Kurland, en 1926-1927, avaient été les premiers à signaler.

Plus récemment (de 1934 à 1938) les efforts persévérants de Kendall, de Wintersteiner et Pfiffner, et de Reichstein ont abouti à la séparation de principes chimiques définis, de structure stérolique voisine de celle des hormones sexuelles ; et le plus abondant d'entre eux, la corticostérone, a été considéré un instant comme le principe actif qu'on recherchait. Cependant, passant à la synthèse, les chimistes, en 1937, obtenaient la désoxycorticostérone, retrouvée un an plus tard dans les extraits ; et c'est elle qu'on a tendance actuellement à regarder comme la sécrétion spécifique, l'hormone du cortex.

Les travaux de contrôle, physiologiques et thérapeutiques, sont en pleine évolution. Aussi, les publications sur le sujet sont-elles loin de fournir des résultats clairs et concordants. Nous avons donc entrepris le dépouillement de la littérature afin d'en donner une mise au point nécessaire, en même temps que nous tentions d'apporter quelque éclaircissement aux deux questions suivantes, encore indécises :

1. Le syndrome humoral de l'insuffisance surrénale *totale* résulte-t-il uniquement, comme on le croit, du déficit cortical ?

2. La cortine de synthèse, — la désoxycorticostérone — est-elle capable, à elle seule, de conjurer les troubles prochainement mortels de la décapsulation, y compris ledit syndrome humoral ?

Ce travail a été entrepris sur le conseil de Monsieur le Professeur TOURNADE qui a mis à notre disposition toutes les ressources de son service physiologique. Quant aux recherches proprement chimiques, nous les avons exécutées au Laboratoire de Monsieur le Professeur MUSSO, à qui nous devons le meilleur de notre formation scientifique. Que nos deux Maîtres veuillent bien trouver ici l'hommage de notre sincère et profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur MONTPELLIER et le Dr LAFFARGUE ont bien voulu examiner les coupes histologiques des surrénales extirpées et des organes prélevés à l'autopsie de nos animaux d'expérience. Nous leur exprimons toute notre gratitude pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée, avec une si grande obligeance.

Nous remercions bien vivement le Dr CHARDON, Chef des travaux de Physiologie, et M. SERREL, habile technicien, collaborateur dévoué, qui ne nous ont pas ménagé leur concours dans la réalisation de nos expériences.

Les Laboratoires CIBA nous ont aimablement envoyé l'acétate de désoxycorticostérone nécessaire à nos travaux. Nous leur adressons nos remerciements.

PREMIERE PARTIE

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE TOTALE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Depuis les premières expériences d'extirpation des surrénales, faites, en 1856, par Brown-Séquard, (144) des ablations ou des destructions in situ de ces glandes ont été maintes fois effectuées sur les animaux les plus divers.

L'ablation ou la destruction totale des deux glandes provoque une *Insuffisance surrénale aiguë*, à évolution fatale rapide.

Les tentatives d'ablation ou le destruction partielle, en vue d'obtenir une *Insuffisance surrénale lente ou chronique*, analogue à celle que l'on observe généralement chez l'homme, n'ont pas donné les résultats attendus.

L'Insuffisance surrénale aiguë expérimentale

A. — LES PROCEDES D'ABLATION OU DE DESTRUCTION DES SURRENALES

L'ablation

(Décapsulation, capsulectomie, surrénalectomie)

Les expériences d'ablation des deux surrénales ont été faites surtout sur le chien, le chat, le lapin, le cobaye et le rat. L'animal est anesthésié à l'éther ou au chloroforme, exceptionnellement par d'autres produits (chloralose, uréthane, barbituriques).

La glande peut être abordée par voie antérieure ou latérale (Langlois 547). Mais beaucoup de physiologistes préfèrent la voie lombaire : le péritoine n'est pas ouvert, les risques d'infection sont réduits et l'opération est moins choquante. La technique est celle de la découverte des nerfs splanchniques : le rein est récliné en dehors, la veine surrénale sectionnée entre deux ligatures.

L'extirpation à la curette risquant d'être incomplète (Langlois) est abandonnée. Actuellement, on enlève la glande aux ciseaux et à la pince, ou mieux à l'aide d'une sonde cannelée à extrémité aplatie recourbée en crochet, tranchante par son bord concave (Tournade) (*). Il faut avoir soin de laisser l'instru-

(*) Nous exposerons, à la partie expérimentale de notre travail, une technique de décapsulation.

ment au contact de la glande afin d'éviter une échappée qui pourrait léser le nerf splanchnique ou la veine cave.

La capsule droite est difficile à enlever chez certains animaux en raison de ses rapports intimes avec la veine cave. Il est parfois nécessaire de pédiculiser la paroi vasculaire ou mieux (Camus et Porak 171) de laisser in situ le fragment de glande adhérent, qu'on écrase, à l'union de la glande et du vaisseau, à l'aide d'une petite lamelle de zinc repliée sur elle-même et laissée à demeure.

L'ablation des deux capsules peut être faite en une même séance opératoire, mais l'exérèse en deux temps est mieux supportée et permet des survies plus longues. La capsule droite est enlevée la première. Après rétablissement de l'animal, ce qui demande 5 à 10 jours, la capsule gauche est à son tour extirpée. Quelques expérimentateurs ont attendu 15 jours, un mois ou plus, pour éviter à l'animal deux interventions graves trop rapprochées.

La destruction in situ

La *cautérisation par la chaleur* est le procédé de choix pour la grenouille et le crapaud, en raison des rapports intimes de la surrénale et du rein (Abelous et Langlois 3, 4, 5, Albanese 21, Gourfein 354, Langlois 547, Fustinoni 306, 307). La destruction ignée a été utilisée aussi pour le lapin et le cobaye (Langlois 547), pour le rat, pour le poulet (Herrick 445). Elle se fait au galvanocautère, à la sonde ou simplement à l'aide d'une boucle de fil de fer ou de platine portée au rouge.

La *ligature des vaisseaux surrénaux*, proposée par Stilling (937), a été utilisée avec plus ou moins de succès par divers physiologistes (Torrini 1012, Martinotti 660, Strehl et Weiss 939, Elman et Rothman 258). Elle n'est pas toujours efficace par suite des anastomoses fréquentes entre les vaisseaux surrénaux et péricapsulaires.

B. — LA SYMPTOMATOLOGIE

DE L'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE

Les troubles organiques

L'ablation ou la destruction totale des deux surrénales est suivie ordinairement de troubles graves, mortels à brève échéance, ainsi que l'avait constaté, pour la première fois, Brown-Sequard (144). Ces troubles ont été décrits par divers auteurs : Brown-Sequard (144), Abelous et Langlois (3, 7), Langlois (547), Hultgreen et Anderson (476), Strehl et Weiss (939), Sw. Vincent (1058, 1060), Banting et Gairns (59), Satake et Kojima (857, 858), Stewart et Rogoff (931, 933), Zwemer (1106), etc. Ils se montrent assez semblables chez les divers mammifères.

Après l'opération, l'animal se remet rapidement. Il ne présente apparemment aucun trouble, si ce n'est une certaine inappétence pouvant aller jusqu'à l'anorexie absolue chez le chien (Pico-Estrada 767). Le gavage peut provoquer des vomissements, qui apparaissent parfois spontanément.

Cette période de latence s'observe chez tous les animaux, mais sa durée varie avec les espèces. Très brève chez le lapin, de quelques heures pour le cobaye, elle est de quelques jours pour le chien, le chat et le rat.

Les symptômes de l'insuffisance surrénale aiguë apparaissent ensuite, de manière insidieuse ou brusque, et s'aggravent rapidement, pendant les 48 ou 24 heures qui précèdent la mort. Ils consistent surtout en *faiblesse musculaire* intense, en *asthénie* croissante : en *manifestations gastro-intestinales, respiratoires et circulatoires;* en *troubles de la nutrition et de la thermorégulation* et en *signes nerveux.*

L'animal devient triste, apathique ; il reste couché, immobile, somnolent ; il ne s'intéresse pas à ce qui l'entoure. Il se fatigue très vite, au plus léger exercice ; forcé à se mouvoir il présente une démarche incertaine, vacillante. Cet état d'asthénie augmente rapidement et dans les dernières heures la prostration est grande.

Chez les chats principalement (Hultgreen et Anderson 476), et parfois chez le chien (Pico-Estrada 767), on observe de la faiblesse et de l'incoordination des mouvements des pattes postérieures, parfois une véritable paralysie (Brown-Sequard 144).

Les troubles gastro-intestinaux sont plus ou moins marqués. L'arrêt de la digestion, fréquent chez le chien, amène des vomissements d'aliments ingérés depuis quelques jours. A un stade avancé de l'insuffisance on observe des selles diarrhéiques, bilieuses, parfois teintées de sang. La salivation apparaît chez le chat.

Du côté cardio-vasculaire, le cœur se ralentit ; il bat irrégulièrement et faiblement dans les dernières heures. La pression artérielle peut être abaissée brusquement de 20 à 30 mm. de mercure, parfois elle se maintient plusieurs heures a un niveau sensiblement normal (Lewandowsky 585, Camus et Langlois 167, Sw. Vincent 1058, 1060, Hoskins et Mac Clure 459, Gley et Quinquaud 348). Elle tombe ensuite progressivement à quelques cm. de mercure (Szymonovicz 982, 983, Borruttau 117, Strehl et Weiss, 939, Gautrelet et Thomas, 320, Pico-Estrada, 767). Le pouls se ralentit et devient difficilement perceptible.

La fréquence respiratoire, accrue d'abord, se ralentirait quand l'animal est près de succomber. Cependant, Pico-Estrada a vu, chez le chien, cette fréquence augmenter deux à quatre heures avant la mort et cela jusqu'à la fin.

La respiration est ordinairement troublée, soit superficielle, soit profonde, avec des mouvements thoraciques très amplifiés.

La température s'abaisse dans les dernières heures, parfois de 4 à 5°, surtout si le sujet est exposé au froid (Brown-Sequard 144, Langlois 547, Hartman et col. 421, Weslaw et Wroblewski 1071).

Lorsque la survie se prolonge et qu'on peut suivre l'animal pendant quelques jours, ou mieux quelques semaines, on note un amaigrissement progressif et très marqué (Elliot 255) qu'indique la courbe de poids.

A la période terminale, peuvent apparaître de l'agitation des membres et des convulsions. Celles-ci, fréquentes chez le lapin (Brown-Sequard 144,

Tizzoni 1007), sont rares chez le chat et le chien (Hultgreen et Anderson 476). Kuhl (530) en a vu chez le cobaye, Pico-Estrada (767) et nous-même chez le chien.

La mort survient, après un temps variable, dans un état de prostration extrême, de dyspnée, d'asphyxie et de faiblesse cardiaque, comme dans certains états d'auto-intoxication ou de shock.

Au cours de l'évolution de l'insuffisance surrénale on constate une diminution du métabolisme de base, parfois importante (Aub et col. 47, 48, Barlow 62).

La pigmentation de la peau et des muqueuses est exceptionnelle (Nothnagel 713, Tizzoni 1007, Marino-Zucco 654).

Après décapsulation, les animaux sont plus sensibles au froid (Lewis 586), à la chaleur (Hartman et col. 432), aux infections et aux intoxications.

L'ablation des deux surrénales entraîne la mort. Les survies s'expliquent soit par une exérèse incomplète, soit par la présence de surrénales accessoires.

Chez la *grenouille* qui a subi la surrénalectomie bilatérale, au thermocautère (Langlois 547, Albanese 21, Gourfein 354, Giusti 345, Fustinoni 306, 307, Maes 620, 621), les troubles apparaissent après 24 heures environ. L'opéré montre de l'apathie, de la paresse à se mouvoir. Il ne réagit plus ou réagit mal aux excitations. Mis dans l'eau, après quelques mouvements de natation, il tombe au fond et tarde à remonter à la surface.

L'animal se fatigue très vite. La parésie et l'incoordination motrice, bien visibles lorsqu'il saute,

affectent d'abord les pattes postérieures, puis atteignent les membres antérieurs et bientôt la paralysie se généralise.

La respiration est ralentie. Les contractions cardiaques s'affaiblissent et s'espacent, puis s'arrêtent.

Les excitations répétées, entraînant un état de fatigue, amènent la mort plus rapidement (Abelous et Langlois 3, 4, Langlois 547, Albanese 21).

Le syndrome d'insuffisance surrénale de la grenouille est donc semblable à celui des mammifères. Il aboutit à la mort.

Pour le crapaud l'évolution est très rapide (Fustinoni 306, 307). La mort survient quelques heures, rarement un jour, après l'apparition des symptômes d'asthénie.

Cette mort des animaux décapsulés, quelques auteurs anciens (Philippeaux 765, Martin-Magron 659, Harley 388, Nothnagel 713, Alezais et Arnaud 23), l'ont attribuée au choc opératoire, aux altérations du système nerveux, ou à des lésions des organes voisins, car la surrénalectomie est une opération grave. Mais Brown-Sequard (144) et Langlois (547), ont pratiqué, sur des animaux témoins, soit des interventions identiques à la décapsulation, sans enlever les surrénales, soit des lésions importantes des organes voisins. En pareil cas l'animal survit, et s'il succombe, c'est au milieu de symptômes bien différents de ceux présentés par les décapsulés.

D'ailleurs, on peut objecter qu'après surrénalectomie totale, les troubles n'apparaissent pas immédiatement (Langlois 547). Ils sont identiques, quel que soit l'animal (Brown-Sequard 144) et quelle que soit la technique opératoire (Langlois).

Enfin les expériences de BIEDL ont emporté la conviction : dans un premier temps, les glandes sont ectopiées dorsalement, ce qui permet, quelques jours plus tard, de procéder à leur enlèvement après simple incision tégumentaire. Les animaux succombent cependant.

Quant aux cas de survie observés par divers expérimentateurs, ils sont dûs à des techniques imparfaites ou à des suppléances (GOURFEIN 354, LANGLOIS).

L'ablation des capsules surrénales est mortelle ; ce fait est admis par tous aujourd'hui.

Le syndrome humoral

En 1926-27, BAUMANN et KURLAND (73) constatèrent, dans le plasma de chats et de lapins décapsulés, une diminution du chlore et une augmentation du potassium, tandis que SWINGLE (949) avait signalé une diminution du sodium sanguin. L'attention des biochimistes était ainsi attirée sur les modifications sanguines des animaux surrénoprives.

Actuellement, sous le nom de *syndrome humoral* de l'insuffisance surrénale aiguë on décrit surtout le déséquilibre des électrolytes (potassium, sodium et chlore) du plasma et la diminution de la teneur en eau du sang (*). Mais d'autres éléments du sang, chimiques et cytologiques, subissent des variations et de plus on observe des troubles dans l'excrétion urinaire.

(*) D'où le nom de « Water and Salt hormone » donné à l'hormone corticale (LONG et LUCKENS 607, HARROP 394).

MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU SANG

1° *L'eau.* Après décapsulation, le volume du sang diminue progressivement pour atteindre parfois 50 et 40 % du volume initial, à la période terminale (Gradinesco 358, Kellaway 509, Pico-Estrada 768 Corey et Britton 211, Swingle et Pfiffner 970, Zwemer 1106).

Cette hémoconcentration est due à un départ d'eau du plasma et coïncide avec une infiltration des tissus (Swingle 952, Thaddea 987, Harrop 393). Le volume plasmatique diminue et comme conséquence la viscosité sanguine, le temps de sédimentation et le nombre des éléments figurés du sang, par mm^3, augmentent.

2° *La chlorurémie* diminue chez la plupart des animaux décapsulés : lapin (Baumann et Kurland 73, Marine et Baumann 652), chat (Zwemer et Sullivan 1113, 1114, Urechia et col. 1022), chien (Loeb 596, Marenzi 640), singe (Britton, Silvette et Kline 142). Elle augmente chez la marmotte et l'opossum (Britton et Silvette 137, 138).

3° *Le sodium* plasmatique subit une baisse plus importante que le chlore : 13 % chez le lapin (Baumann et Kurland 73, Marine et Baumann 652), 18 % chez le chien (Loeb 596), 27 % chez le crapaud (Marenzi et Fustinoni 644). Pour la marmotte et l'opossum il y a augmentation (Britton et Silvette 137, 138).

4° *Le potassium*. L'augmentation du potassium plasmatique est constante : chat (Baumann et Kurland 73, Zwemer et Sullivan 1114, Urechia, Benetato, Retzeanu 1020, 1021), chien (Hastings et Compere 438, Loeb 596, Urechia et col. 1020, 1021, Marenzi 640), lapin (Marine et Baumann 652, Baumann et Kurland 73), grenouille (Urechia et col. 1023), crapaud (Marenzi et Fustinoni 644), rat (Marenzi 641, 642) et singe (Britton, Silvette et Kline 142).

L'hyperkaliémie croît au fur et à mesure que l'état s'aggrave.

Le taux du potassium, ordinairement augmenté de 40 à 50 %, peut atteindre le double, le triple et plus de la kaliémie normale (Urechia et col. 1020).

5° *La calcémie* serait peu modifiée (Viale et Bruno 1053, Zwemer et Sullivan 1114, Junet et Martin 503). Elle présenterait une augmentation progressive légère (Lucas 610, Swingle 949, Hastings et Compere 438) ou une diminution faible (Ballif et col. 58).

6° *Le magnésium* (Baumann et Kurland 73), et les *phosphates inorganiques* du plasma (Lucas 610, Swingle 949, Stuber et Lang 940, Zwemer et Sullivan 1114, Marenzi 640), augmenteraient.

7° *La réserve alcaline* diminue, car l'élimination du sodium, plus importante que celle du chlore, entraîne une réduction du taux du bicarbonate plasmatique (Swingle et Eisenmann 954, Hastings et Compere). Le pH sanguin reste à peu près constant ou diminue (Swingle et Eisenmann, Hastings et Compere). On observe de l'acidose terminale (Viale et Bruno).

8° *La glycémie* est réduite chez tous les animaux, sans atteindre le taux convulsivant (Porges 775, Bierry 84, Leloir 571, Hastings et Compere 438, Britton et Silvette 132, 133, etc.). Cependant, chez le singe, on a constaté une baisse de 75 % avec convulsions hypoglycémiques (Britton, Silvette et Kline 142).

Précoce (Pico-Estrada 767, Zwemer et Sullivan 1113 à 1116) ou tardive (Leloir) l'hypoglycémie est souvent progressive. Toutefois elle peut manquer (Leloir).

9° *Le cholestérol* sanguin présente des variations inconstantes (Rogoff et Stewart 835). Pour la plupart des auteurs il y aurait hypercholestérolémie (Lucas 610, Thaddea et Fasshauer 989). Mais Maranon (631, 632), Viale et Bruno (1053) ont signalé une diminution.

Les phospholipides et les acides gras du sang diminueraient (Yeakel et Blanchard 1103) ce qui n'est pas en accord avec l'accroissement du taux des lécithines vu par Viale et Bruno.

10° *Les composés azotés*. Le taux des protides sériques s'élève de 7,15 à 8 % (Viale et Bruno, Swingle et Eisenmann 954, Hastings et Compere 438) sans doute par hémoconcentration.

L'azote non protéique ou *résiduel* et surtout l'*urée* augmentent beaucoup (Wyman et Walker 1098, Swingle 949, 950, etc.).

L'acide urique ne serait pas modifié (Lucas 610, Rogoff et Stewart 829, Viale et Bruno, 1053). La créatinine est accrue (Stuber et Lang 940).

11° *Le soufre et le glutathion.* Le soufre total du sérum augmente, surtout le soufre neutre (Loeper et col. 601, 604). Le glutathion réduit diminue (Binet et col. 90).

MODIFICATIONS CYTOLOGIQUES DU SANG

Le nombre des hématies augmente progressivement : (Viale et Bruno, Corey et Britton, 211). Sur un chien (Viale et Bruno 1049, 1053), il est passé de 4.520.000, avant décapsulation, à 7.200.000, 24 heures après l'intervention, à 8.520.000 après 48 heures et à 9.120.000 après 60 heures. Aron (44) cite le nombre de 14.000.000. Mais l'augmentation serait souvent moins importante que l'hémoconcentration, ce qui fait penser à une destruction des hématies (Pico-Estrada 768). On peut observer de l'anisocytose et de la poïkilocytose (Viale et Bruno 1053). Parallèlement le taux de l'hémoglobine augmente.

L'accroissement du nombre des leucocytes est très grand. On a signalé des chiffres de 47.200 (Viale et Bruno), 150.000 (Aron). Par contre Corey et Britton (210), La Grutta (539), ont vu une leucopénie.

L'accord n'est pas fait sur les variations de la formule leucocytaire (Viale et Bruno, Corey et Britton, Aron 44). Le nombre des éosinophiles augmenterait (jusqu'à 15 % chez un chien, après 114 heures), celui des lymphocytes diminuerait (Viale 1049).

MODIFICATIONS SANGUINES DIVERSES

La densité, la pression osmotique et la tension superficielle du sang (Viale et Bruno 1053), ainsi que

la résistance globulaire (Pico-Estrada 768), seraient peu modifiées. Mais du fait de l'hémoconcentration, la viscosité sanguine s'accroît progressivement (Rogoff et Stewart 829), la sédimentation est ralentie, les temps de saignement et de coagulation sont réduits (Barlow et Ellis 63, Ohmi 719).

TROUBLES DE L'EXCRETION URINAIRE

La diurèse serait augmentée pour divers auteurs (Loeb 596, Harrop 393, 396), mais il semble que l'aggravation des symptômes s'accompagne d'oligurie, prémonitoire d'une anurie terminale (Harrop 396).

Les variations des constituants chimiques, peu étudiées d'ailleurs, seraient inverses de celles du sang : on constate une décharge de chlorure de sodium (Loeb 596), sauf chez l'opossum et la marmotte, qui présentent une diminution du ClNa urinaire (Britton et Silvette 137, 138). Les taux de potassium (Sandberg et col. 851) et d'urée sont abaissés. L'ammoniurie est peu modifiée (Loeb 599), ou diminuée (J. Diaz 497). La créatine apparaît chez le lapin (Roux et Taillandier 841). On n'observerait ni albuminurie, ni glycosurie.

En somme, parmi les modifications humorales de l'insuffisance surrénale, celles du milieu intérieur dominent. On constate un accroissement du potassium et de l'urée du sang, une réduction du chlorure de sodium plasmatique (sauf chez l'opossum et la marmotte), de l'anhydrémie et de l'hypoglycémie. Il y a rétention de potassium et décharge de chlorure de sodium (diurèse sodique).

On ne peut manquer de rapprocher ces altérations sanguines de celles que l'on observe dans certains phénomènes de choc réalisés chez l'animal, où l'on constate aussi de l'anhydrémie, de l'hypochlorurémie et de l'hyponatrémie (Banting et Gairns 59, Pico-Estrada 767), avec hypothermie et baisse de la pression artérielle, mais hyperglycémie.

La durée de survie des animaux décapsulés

Si la décapsulation est complète et si l'animal ne possède pas de surrénales accessoires, la mort survient à plus ou moins brève échéance (Abelous et Langlois 3, 4, 7, Langlois 547, Hultgreen et Anderson 476, Strehl et Weiss 939, Houssay et Lewis 466, 467, etc.).

La durée de survie varie non seulement avec les espèces animales, mais, pour une même espèce, avec certains facteurs physiologiques ou expérimentaux.

LES FACTEURS QUI INFLUENCENT LA SURVIE

a) *L'âge.* Les adultes résistent mieux que les jeunes (Weiser, Russel et Norris 1069, Silvestroni 900, Bomskov 114) ; les animaux âgés sont assez sensibles (Silvestroni).

b) *Les conditions opératoires.* La décapsulation en deux temps permet une survie plus longue. Un délai prolongé entre les deux opérations aurait une action favorable (Langlois) ; mais cela n'est pas admis par tous les expérimentateurs. Il convient

d'attendre le rétablissement complet, et le retour au poids normal, avant la deuxième intervention.

Le mode et la durée de l'anesthésie interviennent peu. La technique opératoire est d'une grande importance.

c) *Les soins post-opératoires.* Un animal décapsulé est sensible au froid (SILVESTRONI 900) et aux infections. Le maintien du sujet dans un milieu à température constante — 20 à 25° et même 30° pour le rat (SCHULTZER 867, WEISER, RUSSEL et NORRIS 1069, WESLAW et WROBLEWSKI 1070), 27 à 28° pour le chat (HARTMAN 412, 421, SWINGLE et PFIFFNER 753) — a une influence favorable.

Il faut surveiller attentivement l'état général et les plaies de l'opéré, le gaver s'il refuse toute nourriture.

Certains aliments assureraient une survie prolongée : pain de seigle (CLEGHORN et col. 199) (*), pain de froment, fromage de Tilsitt (WESLAW et WROBLEWSKI 1070). Enfin les quantités de sodium et de potassium du régime ont une importance capitale ainsi que nous le verrons.

d) *La saison.* En hiver les chiens, les chats, les marmottes (BRITTON, 122, 123) et les grenouilles (LANGLOIS 547) survivent plus longtemps qu'en été. L'inverse a lieu pour les cobayes (OEFELEIN 718).

e) *La gravidité* permettrait une survie plus longue chez la chienne (ROGOFF et STEWART 830, BILL-

(*) L'heureuse influence du pain sur les décapsulés serait due à la teneur élevée de cet aliment en sel (8 0/0), tandis que le potassium est peu abondant (CLEGHORN et col. 200).

MAN et ENGEL 86), ce qui n'a pas été retrouvé pour la chatte (COREY 206, ROGOFF et STEWART 836).

f) L'*œstrus* (ROGOFF et STEWART 834) et la *lactation* (ROGOFF et STEWART 830) chez la chienne, la *castration* dans les deux sexes chez le chat et le lapin (HULTGREEN et ANDERSON 476, FERREIRA de MIRA 283) augmentent la durée de survie.

LA DUREE DE SURVIE DE QUELQUES ESPECES ANIMALES

Les chiffres anciens sont à réviser, car l'amélioration des techniques d'ablation retarde l'échéance fatale. Il faut éliminer les survies écourtées, par faute opératoire (anesthésie, choc, hémorragie, péritonite), ou par maladie intercurrente. L'autopsie devra toujours confirmer la destruction complète des surrénales.

Chien. 2 à 7 jours (*) : (HULTGREEN et ANDERSON 476, STEWART et ROGOFF 828, 832, 933, PICO-ESTRADA 767, VIALE 1049).

Chat. 5 à 11 jours : (HULTGREEN et ANDERSON HARTMAN 410, SWINGLE et PFIFFNER 963, ROGOFF et STEWART 836, ZWEMER 1106, etc.). Deux cas exceptionnels : 25 jours (SWINGLE et PFIFFNER 963) et 31 jours 1/2 (STEWART et ROGOFF 836).

Lapin. Il ne convient guère aux expériences de décapsulation, en raison de sa résistance très variable, à cette opération: quelques minutes parfois

(*) Les chiffres que nous donnons concernent, sauf indication contraire, la décapsulation en 2 temps.

(Koref 528) — 10 heures (Brown-Sequard 144, Langlois 547) — 21 à 76 heures (Strehl et Weiss 939) — 21 à 25 jours (Hultgreen et Anderson 476). Enfin les survies prolongées sont fréquentes (Reid 800).

Cobaye. Très sensible. Il succombe parfois à la surrénalectomie unilatérale (Schachter et Beebe 859). Survie moyenne : 12 heures (Brown-Sequard 144, Langlois 547, Kuhl 530), cependant Simmons et Whitehead (911) ont eu des survies de 4 à 7 jours.

Rat. L'expérimentateur doit utiliser des sujets de races sélectionnées, qui meurent dans la proportion de 95 à 98 %, après décapsulation bilatérale (Gaunt 312, Cartland et Kuizenga 179, Schultzer 867, Weslaw et Wroblewski 1070, etc.), car dans certains élevages on a 50 et 60 % de survies (surrénales accessoires). La durée de survie varie beaucoup avec l'âge, les élevages, les soins post-opératoires. Elle est souvent de 6 à 8 jours, quelquefois plus : (Yasuda 1099, Schultzer 867, Boilot et Choay 103, Grollmann et Firor 370, Weslaw et Wroblewski 1070). Houssay et col. (462, 466, 467) auraient des survies de 30 à 40 jours.

Grenouille. 1 à 2 jours en été, 12 à 13 jours en hiver (Albanese, Gourfein 354, Langlois).

Crapaud. 48 à 72 heures par temps humide (Fustinoni 306, Marenzi 644).

Opossum. 6 jours (Britton et Silvette 138).

Poulet. Quelques heures (Herrick 445).

SURVIE PROLONGEE

SURRENALES ACCESSOIRES

Les premières expériences de décapsulation totale effectuées, en 1856, par Brown-Sequard, n'avaient pas entraîné la conviction sur l'effet prochainement fatal de l'intervention. Divers expérimentateurs, ayant observé des survies indéfinies, attribuaient la mort des décapsulés, soit au choc opératoire, soit à des lésions nerveuses ou viscérales.

Abelous et Langlois (5) ont établi que les survies prolongées s'expliquent par la persistance d'un fragment surrénal, ou encore par la présence de surrénales accessoires, que l'on retrouve hypertrophiées à l'autopsie (Yasuda 1099).

Les glandes surrénales accessoires peuvent être rattachées à l'un des trois types suivants :

1° Les unes, renfermant les deux tissus spongiocytaire et chromaffine, sont assez rares. Elles siègent au voisinage du rein ou dans le rein même.

2° Les plus fréquentes, sont formées de tissu cortical (Boinet 109, Lacassagne et Nyka 535, 536). On les rencontre soit dans la région rénale (Lascano-Gonzalez 552), soit dans le tissu cellulaire rétropéritonéal, le long de la veine spermatique, au voisinage de la veine cave, soit enfin près des organes sexuels, annexées au cordon spermatique, entre le testicule et l'épididyme, au niveau de la tête de l'épididyme ou du canal de l'époophore (Lacassagne et Nyka).

3° Enfin les paraganglions formés de tissu chromaffine.

L'existence de ces glandes surrénales accessoires complique beaucoup l'expérimentation, en particulier lorsqu'on étudie l'action de traitements suppléti fs (Gaunt 313). On peut, chez le rat, attendre le fléchissement de la courbe de poids, signe de défaillance surrénale, avant de commencer le traitement. Mais, pour les animaux moins résistants que le rat, il faut débuter soit avant, soit au moment de la deuxième décapsulation. Les surrénales accessoires, même insuffisantes pour assurer à elles seules la survie, peuvent être stimulées par le traitement, s'hypertrophier et modifier du tout au tout les résultats de l'expérience.

Fréquentes chez le lapin (Hultgreen et Anderson 476, Regaud 785, Kahn 506, Alezais et Arnaud 23, Lacassagne et Nyka 535, 536), chez le rat gris (Boinet 109, Langlois 547) ou albinos (Lewis 589), les surrénales accessoires sont rares chez le cobaye (Abelous et Langlois 7, Kuhl 530), chez le chat (3 %, Swingle et Pfiffner 964) et surtout chez le chien (Rogoff et Stewart 828, Banting et Gairns).

Il est enfin des survies inexpliquées chez le lapin (Ferreira de Mira et Fontes 283), sans fragment surrénal régénéré et sans surrénale accessoire visible. On peut envisager, soit une localisation inhabituelle d'un tissu surrénal accessoire, soit l'action vicariante d'une autre glande.

En dehors de ces quelques cas exceptionnels l'autopsie permet le plus souvent de résoudre le problème des survies prolongées.

L'autopsie

La pigmentation de la peau et des muqueuses est très rare (Tizzoni 1006, Marino-Zucco 654). Les gencives et la muqueuse buccale présentent, chez le chien, des taches ecchymotiques parfois ulcérées (Banting et Gairns 59, Satake 857, 858).

Les poumons sont congestionnés avec ou sans foyers hémorragiques (Boinet). Le cœur, quelquefois hypertrophié (Boinet 105), renferme, au moins dans sa partie droite, un sang épais, très foncé, avec des caillots (Banting et Gairns, Moore et Purinton 690).

Chez le chien, le chat, le lapin et le rat des lésions fréquentes et assez caractéristiques siègent au niveau des muqueuses gastrique et duodénale qui sont hypérémiées (Gibelli 326, Finzi 291, Elliot 255, Friedman 305, Mann 628, Rogoff et Stewart 828, Viale 1049, Pico-Estrada 767, Wyman 1090, Schioedt et Schultzer 862, Schultzer 869). Ce sont de petites ecchymoses ou traînées hémorragiques, qui apparaissent dans la région fundique, et se propagent le long des plis de la muqueuse gastrique. Dans le duodénum, elles sont disposées en anneaux. Des lésions analogues ont été observées sur des rats soumis à un régime déchloruré (Malato 626, 627).

Le contenu stomacal et intestinal est bilieux, épais, avec quelques coagulations sanguines brun foncé (Schultzer 869, Pico-Estrada 767).

Chez le chien, l'intestin présente des parties dilatées et des parties contractées en anneau. Au niveau de ces dernières la muqueuse est congestionnée et montre des ecchymoses, qui prédominent dans les parties terminales du gros intestin (Pico-Estrada 767).

Le foie est modérément congestionné (Boinet, Rogoff et Stewart 828, Pico-Estrada 767, Donati), avec dégénérescence et nécrose des cellules hépatiques (Banting et Gairns 59).

Le pancréas est hypérémié, parfois violacé ; la rate et les reins sont congestionnés (Rogoff et Stewart, Pico-Estrada 767, Banting et Gairns 59, Donati 243). Les glandes thyroïde et pituitaire sont souvent hypertrophiées, tandis que les glandes sexuelles sont atrophiées (Yasuda 1099).

Au niveau du système nerveux central on a décrit des lésions hémorragiques (Tizzoni 1006), avec état fissuraire des cellules nobles (Ettlinger et Nageotte 262). Enfin le plexus cœliaque et les nerfs périphériques sont souvent altérés.

L'insuffisance surrénale lente expérimentale

Les troubles de l'insuffisance surrénale aiguë évoluent très rapidement et ne se prêtent guère à une étude approfondie. Aussi il eût été intéressant de réaliser, chez l'animal, une insuffisance surrénale à évolution lente, analogue à celle que l'on observe chez l'homme dans la maladie d'Addison. Dans ce but, des tentatives ont été faites, utilisant, soit l'ablation partielle, soit la destruction lente. Sauf quelques exceptions, elles n'ont pas donné les résultats attendus. Ou bien l'animal meurt en état d'insuffisance aiguë, ou bien il ne présente que des troubles légers et passagers selon que la glande est trop ou trop peu détruite.

L'étude de l'insuffisance lente expérimentale, sur des animaux décapsulés, maintenus en survie

par des extraits corticaux et auxquels on supprime partiellement le traitement, n'a pas donné de résultats bien intéressants (Hartman 427).

Nous indiquerons seulement ici les expériences faites dans la première voie.

1° Décapsulation ou destruction unilatérale

Après une telle intervention la mort des animaux, fréquente autrefois, est désormais exceptionnelle grâce à l'amélioration de la technique opératoire. Le cobaye cependant peut ne pas résister à l'opération (Schachter et Bebee 859).

L'animal unicapsulé maigrit (Langlois, Abelous et Langlois 3, Hultgreen et Anderson 476, Elliot et Tucket 256), au moins temporairement. Quelques troubles passagers de l'état général ont été vus par Hultgreen et Anderson (476), sur de vieux chats. Les jeunes animaux présentent un retard de développement (Ferreira de Mira 270). L'avortement des femelles serait fréquent (Silvestri et Tossati 899).

Du côté humoral, des modifications transitoires apparaissent : hypercholestérolémie (Troisier et Grigaut 1017), hyperkaliémie (Bernabeo et Parro 77), hypoglycémie (Kisch 523, Hastings et Compere 438, Marenzi 640), hyponatrémie (Marenzi 640, Koref et col. 528), hyperglobulie (Viale et Bruno 1053). Elles sont faibles et rapidement compensées. Il faut d'ailleurs se garder de faire état des déterminations effectuées dans les heures qui suivent l'opération car celle-ci et surtout l'anesthésie peuvent occasionner des troubles temporaires, notamment du potassium sanguin (Bardou-Grenet 61, Marenzi 645, Robbins et Pratt 819).

A l'autopsie, on observe une hypertrophie de la surrénale restante (Stilling 938), ce qui traduit une suppléance (*). L'examen histologique décèle une multiplication cellulaire, très marquée au niveau du cortex, atténuée dans la zone médullaire (Lucibelli 611, Simmonds 909, Pende 743). Les capsules surrénales accessoires, qui peuvent exister, sont hypertrophiées (Stilling 938).

Les animaux survivent donc à la décapsulation unilatérale, sans présenter de troubles sérieux. Ils seraient toutefois (Pende 743) en état de méiopragie surrénale et résisteraient médiocrement aux infections et aux intoxications.

2° Décapsulation ou destruction subtotale

La suppression d'une capsule surrénale et la destruction partielle de l'autre, par cautérisation à la chaleur, ou à l'aide de liquides caustiques, ont été pratiquées.

Si la destruction est trop importante l'animal meurt avec tous les symptômes de l'insuffisance surrénale aiguë. La survie est sensiblement plus longue (Langlois 547). A l'autopsie on observe la nécrose du fragment surrénal.

Mais la persistance d'un fragment représentant le sixième ou le huitième du poids total des glandes, permet la survie de certains animaux (Langlois 547, Biedl 81-82). Une hyperplasie importante est alors constatée à l'examen histologique.

(*) Chez le lapin, Boycott et Kellaway (121), n'ont pas vu d'hypertrophie compensatrice.

3° Destruction lente

La destruction lente des capsules surrénales a été réalisée :

— *par cautérisation* ou *injections interstitielles de liquides caustiques ou sclérosants :* alcool, acide chromique, chlorure de zinc (Oppenheim et Loeper 726), acide arsénieux (Pende 745), acides gras (Camus et Porak 171), extraits éthérés ou chloroformiques de bacilles tuberculeux, toxines, etc..

— *par les rayons X* (Zimmern et Cottenot 1104), ou *par les radiations du radium* (Wislowsky et Crowe 1087), Lacassagne et Samssonov 537).

— *par des sérums surrénotoxiques,* préparés en injectant à des canards une macération de surrénales de cobaye (Bigart et Bernard 85) ; les cobayes succombent en quelques heures et présentent effectivement des lésions surrénales. Abott (14), Yates (1102), Gildersleeve (328), Bogomolez (102), ont observé des faits analogues.

— *par ligature des veines surrénales* (Torrini 1012, Martinotti 660, Rogoff 824) ; l'agression reste souvent inefficace, en raison des anastomoses avec les veines voisines (Hartman et Blatz 416, Gley et Quinquaud 348).

Les seuls résultats positifs paraissent être ceux de Rogoff (824) qui, utilisant le dernier procédé, a pu obtenir sur le chat et sur le chien une insuffisance chronique semblable, quant aux altérations du sang, à la maladie d'Addison.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE TOTALE

DONNÉES CLINIQUES

L'*insuffisance surrénale chronique,* difficile à réaliser sur l'animal, se manifeste, chez l'homme, dans la maladie bronzée, décrite par Addison, en 1855.

Les lésions des surrénales, de nature tuberculeuse le plus souvent, se développent pendant des mois ou des années, avec une symptômatologie particulière. Lorsque la partie saine du parenchyme n'est plus suffisante pour assurer les fonctions vitales, apparaît une crise terminale qui rappelle la crise d'insuffisance surrénale aiguë expérimentale.

D'ailleurs, une altération inopinée (intoxication ou infection) du parenchyme intact et encore suffisant pour assurer les fonctions de la glande, peut entraîner une crise addisonienne précoce, grave et même fatale, si l'on n'intervient pas energiquement.

L'insuffisance surrénale aiguë peut apparaître brutalement chez un sujet ne présentant pas de signes d'addisonisme : c'est le syndrome décrit, en 1899, par Sergent et L. Bernard (887), deuxième étape dans l'étude pathologique des glandes surrénales.

Une insuffisance surrénale suraiguë peut être la cause de mort subite.

Bien d'autres syndromes d'insuffisance surrénale ont été décrits, chez l'homme : insuffisance subaiguë de LANCEREAUX et DIEULAFOY, débilité surrénale de SERGENT, cachexie surrénale, hypoépinephries latentes, hypotension artérielle, etc.. On a enfin voulu faire jouer, à la corticosurrénale, un rôle dans les chocs médicaux, traumatiques (VARANGOT 1024) et opératoires (LARGET et LAMARE 550), etc.. Le domaine de la pathologie des surrénales s'est considérablement étendu depuis Addison.

Des diverses manifestations de l'insuffisance surrénale chez l'homme, nous ne retiendrons que les traits essentiels à notre étude, avant tout physiologique, du cortex surrénal. Ce sont autant d'expériences spontanées (SERGENT) que le physiologiste n'a pu encore reproduire, à volonté, sur l'animal.

Nous envisagerons :

— *L'insuffisance surrénale lente ou chronique*, décrite par Addison.

— *Le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë*, individualisé par SERGENT et BERNARD.

— *Les insuffisances surrénales frustes.*

— L'intervention, encore hypothétique, des surrénales dans certains états pathologiques.

L'insuffisance surrénale chronique chez l'homme

(Syndrome d'Addison)

En 1855, un médecin anglais, Th. ADDISON (15) décrivait, sous le nom de maladie bronzée, une affection qu'il rapportait à la destruction des surrénales. Elle fut étudiée, en France, sous le nom de maladie d'ADDISON, par LASEGUE (553), TROUSSEAU, JACCOUD, DIEULAFOY, etc..

Aux symptômes décrits par ADDISON, on n'a guère ajouté, si ce n'est les troubles de l'état général (ROWNTREE et SNELL d'après CAMERON 165), et, récemment, un syndrome humoral (LOEB 594, HARROP et col. 407, MARANON et COLLAZO 633, DECOURT et GUILLAUMIN 236, 237).

LES TROUBLES ORGANIQUES

Après un début souvent insidieux, et de durée variable, avec lassitude, anorexie ou pigmentation légère, l'état du malade s'aggrave progressivement. Les symptômes cardinaux de la maladie d'ADDISON apparaissent : mélanodermie, myasthénie, hypertension artérielle, troubles nerveux et troubles digestifs, auxquels s'ajoutent des symptômes secondaires : amaigrissement, hypothermie, troubles génitaux, etc. (*).

(*) Les troubles organiques de la maladie d'Addison sont décrits d'après les articles de CAMERON (165), HARROP (407), SAINTON (850), SEZARY (892, 893), etc.

La *mélanodermie,* maître-symptôme d'Addison, signe le plus visible, bien qu'inconstant, atteint la peau et certaines muqueuses, qui prennent une teinte bronzée, parfois bleutée. Elle débute par les régions découvertes (face, cou, dos des mains), par les régions normalement pigmentées (aisselles, zone génitale) et par les zones irritées, sous forme de petites taches brunes, qui augmentent de dimensions et confluent. La pigmentation se généralise, avec la participation des phanères (poils, ongles), respectant souvent la paume des mains, la plante des pieds, les paupières et le cuir chevelu. Les muqueuses buccales et parfois génitales montrent des taches brunâtres ou violacées.

La myasthénie est parfois le premier symptôme, elle est constante à la période d'état. Apparaissant d'abord à l'occasion d'un effort, elle devient permanente, condamnant finalement les malades à l'immobilité. Forcés à se mouvoir, ils le font avec peine, éprouvant ensuite une grande lassitude, des crampes et des douleurs.

Il s'agit moins d'une diminution de force musculaire, que d'un épuisement musculaire anormalement rapide, ainsi qu'en témoignent les épreuves ergographiques et dynamométriques.

L'hypotension artérielle. La tension artérielle, parfois normale jusqu'à un stade avancé de l'affection (Lian et Merklen 590), est ordinairement abaissée.

L'hypotension porte sur la maxima (10 à 8 cm.), et la minima (6 à 5 cm.). La différentielle est faible et l'indice oscillométrique réduit.

Addison avait signalé une déficience cardiaque. On peut observer de l'instabilité et une accélération du rythme du cœur, ainsi que divers troubles fonctionnels : vertiges, lipothymies, dyspnée.

Les troubles digestifs. Ils ne manquent jamais. L'anorexie du début ne fait que s'accroître. Les nausées et les vomissements sont fréquents. La constipation, habituelle, peut faire place, à certaines périodes, à des débâcles diarrhéiques. L'hypochlorhydrie peut aller jusqu'à l'achlorhydrie dans les crises (Maranon 638). Des hémorragies du tube digestif ont été observées.

Les troubles nerveux. Les addisoniens se plaignent souvent de douleurs lombaires, avec irradiations épigastriques simulant des crises solaires. Elles sont sourdes et continues ou vives et paroxystiques.

L'amaigrissement est parfois considérable. La peau devient flasque, sèche et ridée. Les masses musculaires s'atrophient aux stades avancés de la maladie.

La thermogenèse paraît troublée. La température est souvent inférieure à la normale. Une vive frilosité se manifeste.

La respiration est ordinairement normale, mais, pendant les crises, et dans les périodes avancées de la maladie, elle devient irrégulière, dyspnéique et stertoreuse.

Les troubles génitaux sont habituels : impuissance chez l'homme, dysménorrhée et stérilité chez la femme, donc signes d'hypogénitalisme. La grossesse aggrave la maladie (Billmann et Engel 86) ; l'avortement est fréquent.

Enfin les addisoniens sont des malades sensibles aux agents extérieurs (froid, chaleur), aux médicaments, aux toxiques, aux infections et aux émotions (Rowntree et Snell d'après Cameron).

Evolution. La maladie d'Addison évolue en six mois à deux ans, exceptionnellement en quelques semaines. Elle est parfois de plus longue durée.

Elle peut aboutir à une cachexie impressionnante, vue par Addison. Le malade reste couché, immobile, silencieux, prostré. Il appréhende de manger. Il succombe finalement dans le coma.

Des rémissions, avec atténuation de l'asthénie et de l'hypotension, sont observées, soit spontanément, soit après un traitement.

L'addisonien, malade fragile, est toujours exposé à des accidents brutaux, *crises addisoniennes,* dramatiques, souvent fatales. Elles surviennent parfois sans cause avérée, mais ordinairement sous l'influence d'une cause minime : effort musculaire, refroidissement, traumatisme, intoxication alimentaire, infection bénigne (angine, grippe), injection arsénicale (pratiquée si l'origine syphilitique est supposée), etc..

On assiste à une aggravation de l'hypotension, des troubles gastro-intestinaux et des troubles nerveux.

Parfois la crise simule une affection abdominale avec coliques, vomissements, diarrhée, prostration, qui fait penser à une intoxication. Ou bien c'est l'encéphalopathie addisonienne (Klippel 526, Sergent 883), avec délire, agitation et crises épileptiformes. Ou encore c'est un état de collapsus brutal, avec ef-

fondrement de la pression artérielle, refroidissement et cyanose des extrémités, dyspnée et mort après quelques heures.

La mort subite n'est pas rare, à toutes les périodes et dans toutes les formes de la maladie d'Addison.

Les formes juvéniles, particulièrement sévères, ont une évolution rapide, ce qui n'est point pour nous surprendre, puisque le jeune animal est beaucoup plus sensible que l'adulte à la décapsulation.

LE SYNDROME HUMORAL

Les divers éléments du syndrome humoral de l'insuffisance surrénale expérimentale ont été retrouvés dans la maladie d'Addison (Loeb et col. 594, 595. 599, 600 ; *1932-1935,* Harrop 407, 408 ; Rowntree 843, 845, 846 ; Maranon et Collazo 633, etc.).

L'hypohydrémie est légère. Les chiffres les plus faibles correspondent aux symptômes les plus graves (Maranon 633, Decourt et Guillaumin 237). Au moment des crises, le sang est épais et visqueux, le volume sanguin est réduit (Rivoire 815, Rowntree 843), le volume globulaire est augmenté (Decourt et Guillaumin 237).

L'hypochlorurémie, observée par Loeb (594), Harrop (407), Maranon et Collazo (633), n'est pas constante (Decourt et Guillaumin 236). Discrète au début et dans quelques formes ordinaires, elle est plus nette dans les états graves (Decourt et Guillaumin 237). Elle n'est pas toujours équivalente à l'hyponatrémie, il peut même y avoir dissociation entre ces deux phénomènes. Le régime déchloruré (épreuve de

Harrop) la fait apparaître ou l'accentue (Harrop 407). La chlorémie globulaire tendrait à s'abaisser parallèlement à la chlorémie plasmatique, dans les cas de grande insuffisance, mais elle augmenterait chez les malades en rémission, ce qui entraîne une élévation du rapport chlore-érythroplasmatique (Decourt et Guillaumin 237).

L'hyponatrémie est fréquente. Signalée en 1932 par Loeb (594) dans 3 cas (2 gr. 51, 2 gr. 84 et 3 gr. 02 par litre de sérum), elle a été constatée, également, par Loeb et col. (599) dans 13 cas sur 16, par Harrop (407) ; par Maranon et Collazo (633) dans 12 analyses sur 35, portant sur 24 malades (taux minimum observé : 2 gr. 41), par Decourt et Guillaumin (236), par Borst et Viesma (116).

Le taux normal du sodium sérique chez l'homme serait de 3 gr. 40 par litre (Maranon 633), de 3 gr. 40 à 3 gr. 80 (Annes-Dias), de 3 gr. 30 à 3 gr. 40 (Decourt et Guillaumin 237). Les déterminations de Maranon et Collazo, portant sur un nombre assez élevé de malades (24) sont intéressantes. Parmi les 35 analyses effectuées, 12 résultats sont inférieurs à 3 gr. 40, 11 sont compris entre 3 gr. 40 et 3 gr. 80 et 10 dépassent 3 gr. 80 (taux maximum 5 gr. 55). Pour le même malade la natrémie est variable, elle ne diminue pas toujours avec l'aggravation des symptômes ; parfois des chiffres supérieurs à la normale (3 gr. 88-3 gr. 97) sont observés dans des formes sévères. Annes-Dias (36) a signalé des taux de 2 gr. chez certains addisoniens. Pour Decourt et Guillaumin (237), en période de rémission, la natrémie est sensiblement normale, mais elle diminue dans les phases d'aggravation de l'insuffisance.

De tout cela, on doit retenir que l'hyponatrémie n'est pas constante dans la maladie d'Addison. Parfois normal, souvent abaissé, le taux du sodium sérique peut être accru dans certains cas.

L'hyperkaliémie a été notée par divers auteurs : Loeb (594) (dans trois cas : 0 gr. 207, 0 gr. 207 et 0 gr. 340 par litre), Loeb et col. (599), Maranon et Collazo (de façon constante sur 25 malades : 0 gr. 217 à 0 gr. 495), Annes-Dias (cas moyens : 0 gr. 280 à 0 gr. 300, cas graves, jusqu'à 0 gr. 530), Borst et Viersma.

Cependant Decourt et Guillaumin (236, 237), par une technique rigoureuse (*), sur 6 addisoniens, dont deux formes graves, n'ont trouvé qu'un résultat supérieur à la normale (0 gr. 210, 0 gr. 200, 0 gr. 184, 0 gr. 160, 0 gr. 150, 0 gr. 150). Le taux normal est compris entre 0 gr. 160 et 0 gr. 190 par litre de sérum.

Ainsi, l'hyperkaliémie des addisoniens, quoique fréquente, n'est pas constante. Elle augmente souvent avec la gravité de la maladie (Maranon 633, Annes-Dias 36) ; un cas de Decourt et Guillaumin (236) est assez net à cet égard (0 gr. 160 en période de rémission, 0 gr. 200 pendant les crises).

La calcémie est peu modifiée (Loeb 594, Maranon 633, Decourt et Guillaumin 236).

(*) Le dosage du potassium doit être pratiqué sur un sérum non hémolysé, séparé très rapidement des globules, dont le taux en K est 10 fois plus élevé. Decourt et Guillaumin (235) ont précisé les conditions indispensables pour une détermination correcte.

La réserve alcaline est diminuée dans les cas graves (acidose terminale). Les *corps cétoniques* du sang augmentent (Weslaw et Wroblewski).

L'hypoglycémie est habituelle (Loeb 594. Greene, Rowntree, Swingle et Pfiffner 364, Annes-Dias 36). Cependant Decourt et Guillaumin ont trouvé des chiffres normaux et même de l'hyperglycémie dans un cas grave. L'hyperglycémie provoquée est minime, mais l'hypoglycémie à l'insuline est accrue.

L'hypocholestérolémie est inconstante (Sezary et Lenegre 893, Decourt et Guillaumin, Rathery 781).

L'hyperazotémie, légère ou nulle au début (Marcheix 639), est nette dans les cas graves (Annes-Dias 36). Le reste azoté du sang est augmenté (Decourt et Guillaumin 237).

L'hyperthiémie est manifeste pendant les crises (Rowntree et Snell d'après Cameron 165). Le glutathion réduit diminue (Binet et col. 89, Decourt et Guillaumin), tandis que le glutathion oxydé augmente (Binet et col. 92).

Les modifications globulaires : hyperglobulie (Borst et Viersma 116), leucopénie avec mononucléose, sont discutées.

Le métabolisme basal, normal ou abaissé en période de rémission, fléchit au moment des poussées aiguës (Greene, Rowntree, Swingle et Pfiffner 364).

Du côté urinaire, le volume est normal ou subnormal dans les cas moyens, il peut diminuer dans les phases avancées de la maladie (Rowntree et col.

842, 845, 846). On a signalé une excrétion exagérée de chlorure de sodium, et la présence de créatine, d'albumine et d'acétone (Greene, Rowntree, Swingle et Pfiffner 364, Rowntree et Snell 165, Annes-Dias 36).

L'épreuve de mise en charge de Harris montre une carence en vitamine C. L'élimination urinaire de principes à action cortico-dyname est réduite (Giroud et col. 335, 336).

En résumé, le syndrome humoral de la maladie d'Addison est moins bien caractérisé que celui de l'insuffisance surrénale aiguë expérimentale. Cependant on observe une tendance à l'accroissement du potassium, à la diminution du chlore, du sodium et de la concentration sanguine. Mais ces modifications sont ordinairement plus marquées dans la période terminale ou au moment des crises.

La clinique ne peut donc trouver, dans l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie, un critère biologique pour le diagnostic et le pronostic de la maladie d'Addison. Cependant deux épreuves biologiques peuvent mettre en évidence le déséquilibre humoral du sang, dans cette affection. L'épreuve de Harrop (407), régime déchloruré pendant 2 ou 3 jours, bien toléré par l'homme normal, entraîne pour l'addisonien une aggravation des symptômes et du déséquilibre humoral (Annes-Dias 36). L'administration de potassium permettrait d'observer une diminution de la tolérance à cet ion, dans les cas d'insuffisance (Zwemer et Truskowski 1117, Junet et Martin 503). Ces deux épreuves ne sont pas sans danger, elles peuvent déclencher des crises aiguës chez certains malades.

LES LESIONS OBSERVEES A L'AUTOPSIE

Dans la majorité des cas, on constate des lésions tuberculeuses bilatérales des glandes surrénales, intéressant les deux tissus. Mais on peut rencontrer des gommes syphilitiques, des tumeurs et parfois de l'atrophie des surrénales (HARROP et col. 407) ou des hémorragies capsulaires (SERGENT 885, 888).

Le système sympathique péricapsulaire est altéré : lésions du plexus solaire (SERGENT et KOURILSKY 889), des ganglions semi-lunaires (ADDISON, ANDRAL, LANCEREAUX 541), des ganglions sympathiques sus-jacents (WRIGHT 1089), parfois des nerfs splanchniques.

Le cortex cérébral est œdématié. Les cellules nerveuses sont tuméfiées, parfois en chromatolyse et les fibres qui en émanent, dégénérées.

Quelques modifications des autres glandes endocrines ont été observées : atrophie des ovaires, hypertrophie de l'hypophyse, de la thyroïde et du thymus. Dans l'antéhypophyse on constate une absence presque complète de cellules éosinophiles (RATHERY 781).

Les reins présentent parfois une atrophie glomérulaire et tubulaire, en relation avec une certaine insuffisance rénale (ROWNTREE et SNELL). Ils sont congestionnés (RATHERY).

Au niveau de l'estomac et de l'intestin on a signalé des ulcérations (SEZARY et LENEGRE), et des hémorragies. Les lésions hépatiques consistent en une dissociation trabéculaire avec une importante dégénérescence granulograisseuse avec surcharge discrète en pigment ocre des cellules hépatiques (RATHERY).

LA PATHOGENIE

La maladie d'Addison paraît être le résultat d'un processus de destruction lente des glandes surrénales, par tuberculose, syphilis ou cancer, ou plus rarement par atrophie des surrénales.

Les troubles observés, attribués à l'insuffisance surrénale, par Addison, peuvent-ils avoir une autre cause ? L'origine exclusivement sympathique, soutenue par Jaccoud (492 bis), a fait place à la théorie surréno-sympathique de Chauffard (192) et Sergent (885). A l'insuffisance surrénale, ils attribuent l'hypotension et la myasthémie ; au dysfonctionnement sympathique ils rattachent la mélanodermie, les troubles digestifs et les troubles nerveux.

Certes, le syndrome d'insuffisance surrénale lente est exceptionnel chez l'animal. Mais comparons la symptomatologie de l'insuffisance surrénale aiguë expérimentale à celle de la maladie d'Addison. A des degrés divers ne retrouvons-nous pas, dans les deux cas, des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, ulcérations gastriques et intestinales, hémorragies), des troubles nerveux (agitation, convulsions), une asthénie musculaire progressive, qui condamne finalement malade et animal décapsulé à l'immobilité, une prostration intense. Ne voyons-nous pas, chez l'un et chez l'autre, de l'hypotension, moins nette toutefois chez l'animal, de l'amaigrissement, de l'hypothermie, des troubles respiratoires, la même sensibilité au froid, aux intoxications et aux infections. Enfin le même syndrome humoral, dans certains cas.

Point n'est besoin pour interpréter tous ces troubles de faire intervenir le sympathique, puisque la déficience surrénale peut les provoquer. Cependant, il y a des différences: la pigmentation cutanée est absente sur l'animal, l'hypotension et l'hypoglycemie sont plus marquées chez l'addisonien. Ces trois symptômes ne cèdent que lentement et incomplètement à l'action des extraits cortico-surrénaux. Ils dépendraient plutôt de l'altération du tissu médullaire, tandis que l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux, l'hémoconcentration, etc., traduiraient le déficit cortical.

Si la pathogénie de la maladie d'Addison comporte encore des points obscurs, la tendance actuelle est de tout attribuer à l'hypofonctionnement des surrénales, selon l'ancienne conception d'Addison.

Quant à l'atrophie des surrénales, constatée dans quelques cas de maladie d'Addison (Snell 165, Sergent et Kourilsky 889, Harrop 407), elle pourrait provenir d'une insuffisance de l'hormone surrénotrope de l'antéhypophyse, car, à l'autopsie, cet organe se montre lésé (Boulanger 118).

Insuffisance surrénale subaiguë

Lancereaux, puis Dieulafoy, ont individualisé une insuffisance surrénale subaiguë. Plus rare que la maladie d'Addison, elle présenterait la même symptômatologie : asthénie, hypotension, troubles intestinaux, amaigrissement, douleurs lombaires, à l'exception de la mélanodermie. Elle évolue plus rapidement : six semaines à 3 ou 4 mois. A l'autopsie on retrouve les mêmes lésions.

L'insuffisance surrénale aiguë chez l'homme

On rangeait autrefois dans le cadre de la maladie d'Addison des observations où manquait la mélanodermie, mais pour lesquelles on trouvait, à l'autopsie, des lésions des surrénales.

A propos d'un cas semblable, Sergent et Léon Bernard (887), en 1899, ont isolé et décrit le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë qui porte leur nom. Ils le considéraient comme la traduction de l'insuffisance surrénale pure, sans intervention du sympathique qui serait lésé dans la maladie d'Addison.

Il faut distinguer des *formes primaires,* ou apparemment primaires, qui surviennent chez un adulte jeune, en pleine santé, et des *formes secondaires* qui se manifestent au cours, ou à la suite, d'une atteinte bénigne ou grave de l'organisme.

FORMES PRIMAIRES

La forme classique est la *forme gastro-intestinale.* Elle débute brusquement par des douleurs abdominales violentes, avec vomissements incoercibles, alimentaires, puis bilieux, et diarrhée cholériforme.

Le malade est couvert de sueur, il est pâle, ses extrémités sont froides et cyanosées ; sa température s'abaisse. Le pouls est accéléré et très faible. La tension artérielle s'effondre.

Après quelques heures l'individu est prostré, immobile sur son lit, avec quelques troubles respiratoires. Puis il entre dans le coma et la mort survient en 24 à 48 heures ou plus, soit subitement après un effort, soit dans un état de collapsus cardio-vasculaire.

Cette forme peut en imposer pour une intoxication.

Les formes nerveuses, groupées par SERGENT sous le nom d'encéphalopathie surrénale, sont caractérisées soit par des convulsions, soit par du délire ou de la psychasthénie, soit par des signes méningés ou par le coma.

Les formes cardio-vasculaires rappellent l'asystolie aiguë.

La mort subite est parfois le seul signe d'une insuffisance que l'on peut qualifier de suraiguë. Elle est foudroyante à l'occasion d'un effort, ou précédée de dyspnée, d'angoisse, de convulsions qui durent quelques minutes. Elle est d'un grand intérêt du point de vue médico-légal.

A l'autopsie, on rencontre souvent des hémorragies ou une nécrose du tissu surrénal.

A l'exception de la mélanodermie l'insuffisance surrénale aiguë se présente chez l'homme comme un raccourci de la maladie d'ADDISON (SEZARY 891). Mais c'est aussi, semble-t-il, un raccourci de l'insuffisance surrénale aiguë expérimentale. On y retrouve bien l'asthénie, les troubles digestifs et respiratoires, l'hypotension, la prostration, mais l'évolution est rapide. Les modifications chimiques du sang n'ont pas été étudiées, à notre connaissance.

FORMES SECONDAIRES

1° **A cause bénigne.**

L'insuffisance surrénale aiguë a pu être observée à la suite d'une cause bénigne: infection légère

(angine) comme dans l'observation princeps de Sergent et Léon Bernard; intoxication alimentaire banale (Mutel et Girard 703) ou médicamenteuse (morphine, arsénicaux, anesthésie au chloroforme); effort musculaire ; traumatisme, etc.. Elle serait l'aboutissant de lésions chroniques des surrénales, analogues à celles de la maladie d'Addison. A l'autopsie, on observe souvent des lésions tuberculeuses bilatérales. On ne saurait mieux comparer ces accidents qu'aux crises addisoniennes.

2° **A cause grave : maladie infectieuse.**

On a rattaché, à l'insuffisance surrénale aiguë, l'évolution foudroyante et fatale de certaines maladies infectieuses : grippe, pneumonie, bronchopneumonie, érysipèle, etc..

Le syndrome malin de la scarlatine, le syndrome infectieux tardif de la diphtérie, les morts subites pendant la convalescence de la typhoïde, seraient dus à une atteinte des surrénales.

Des arguments séméiologiques et thérapeutiques plaideraient en faveur de cette origine. Pour Sergent la triade suivante est observée : asthénie, hypotension et ligne blanche cutanée. Mais l'asthénie s'observe dans beaucoup d'autres cas: insuffisance hépatique ou rénale, atteinte des centres nerveux, troubles endocriniens, etc.. (Sezary 891). D'autre part l'adynamie et l'hypotension sont fréquentes au cours des infections.

L'opothérapie surrénalienne est efficace dans le syndrome malin de la diphtérie ou de la scarlatine, mais c'est peut-être par action pharmacodynamique plus que par action supplétive.

On ne pourra affirmer l'origine surrénale qu'à l'autopsie si l'on note une altération du parenchyme glandulaire étendue aux 8 ou 9/10 de la glande (lésions congestives aiguës, hémorragies).

Après certaines infections une surrénalite chronique peut persister.

Les insuffisances surrénales frustes chez l'homme.

La notion d'insuffisance surrénale fruste aurait été introduite en médecine par DIEULAFOY (241), en 1898 (FAURE-BEAULIEU 267). Elle peut revêtir divers aspects.

La débilité surrénale, décrite par SERGENT, peut être congénitale (hérédo-syphilis) ou acquise (séquelle de surrénalite infectieuse ou subaiguë).

Elle s'observe chez des sujets jeunes, maigres, peu musclés, hypotendus qui éprouvent une perpétuelle fatigue, s'exagérant à l'effort. Ils sont très sensibles aux infections et aux intoxications.

A l'autopsie on constate une surrénalite sclé-reuse (SEZARY 893) avec développement de tissu conjonctif dans les couches fasciculée et réticulée du cortex et disparition partielle des spongiocytes.

La cachexie surrénale de PENDE se manifeste par de la faiblesse musculaire, de l'amaigrissement, de l'hypotension et des troubles digestifs.

Les tumeurs surrénales qui, au début, donnent des signes d'hyperépinéphrie, provoquent, à la période terminale, des signes d'insuffisance.

L'hypotension artérielle permanente de LIAN et BLONDEL, la *léïasthénie* de LOEPER et BAUMANN, ont été rattachées à l'hypofonctionnement surrénal.

L'insuffisance surrénale latente, assez fréquente pour ANNES-DIAS (36), apparaît avec une symptomatologie fruste, dans laquelle on retrouve, avec une intensité réduite, un ou plusieurs des éléments habituels de la déficience surrénale : symptômes digestifs, fatigue constante, asthénie, amaigrissement, signes cardiaques et vasculaires, notamment faible hypotension, frilosité, signes nerveux, insuffisance génitale et parfois pigmentation légère de la peau et des muqueuses. Elle peut simuler des affections diverses, et occasionner des erreurs de diagnostic, en pathologie digestive, cardio-vasculaire ou nerveuse (ANNES-DIAS).

Les sujets qui présentent ces formes discrètes sont exposés aux crises de l'insuffisance surrénale aiguë. Une opération, une vaccination antityphoïdique, une injection de sérum ou d'arsénobenzol, un traumatisme, une infection banale, une intoxication ou une médication intensive, peuvent provoquer des accidents très graves.

Le diagnostic de ces états peut être facilité par l'observation des modifications chimiques du sang, soit directement, soit après le régime déchloruré de HARROP (ANNES-DIAS).

L'intervention des surrénales dans certains états pathologiques

Certains états pathologiques, montrant un syndrome clinique ou humoral qui rappelle celui de l'insuffisance surrénale, ont été rapportés à une atteinte des surrénales.

1° *Le choc opératoire.* Déjà, en 1912, P. DELBET attribuait, à l'insuffisance surrénale post-anesthésique, quelques cas de mort subite. L'action de l'anesthésique peut certes s'ajouter au choc opératoire. Mais à celui-ci correspondent des modifications humorales discrètes et fugaces: hypochlorémie, hyperazotémie, hyperglycémie, réduction de la glutathionémie et de la réserve alcaline, qui cèdent au traitement par le sel et par les extraits corticaux.

LARGET et LAMARE (550) pensent que certains signes éloignés de la maladie post-opératoire (asthénie, hypotension, crises abdominales), sont dus à un déficit cortico-surrénal. Les extraits corticaux sont d'ailleurs efficaces contre ces troubles.

2° *Le choc traumatique.* Il comporte quelques symptômes, hypotension, pouls rapide, hémoconcentration, hypochlorémie, hyperazotémie, diminution de la réserve alcaline et du métabolisme de base (CANNON) qui rappellent ceux de l'insuffisance surrénale. A l'autopsie, on note une congestion de divers organes, des lésions des surrénales et souvent une hyperplasie marquée du cortex surrénal (VARANGOT 1024). Le traitement, par les préparations corti-

cales, d'un tel choc a été envisagé (CAMERON 165, VARANGOT, LAMBRET et DRIESSENS 540).

3° *Les chocs médicaux.* Divers chocs médicaux (choléra, coma diabétique, affections déshydratantes) se manifestent par des symptômes qui rappellent la crise addisonienne (hypotension, hémoconcentration, etc.). On connaît l'heureux effet de la thérapeutique salée (sérum physiologique) dans ces affections.

Dans les brûlures étendues, on voit de graves lésions des surrénales (MC CLURE et H. CALVACANTI), justiciables des produits corticaux. (*)

4° *Troubles divers.* On a encore attribué au déficit surrénal divers troubles pathologiques: vomissements de l'enfance et de la grossesse (SERGENT 890); accidents de la menstruation (douleurs lombaires, vertiges, hypotension); troubles nerveux divers ; intoxications par les champignons, par les gaz toxiques ; crises d'éclampsie, etc..

5° *Le syndrome de SIMMONDS* ou cachexie hypophysaire présente quelques manifestations qui simulent l'insuffisance surrénale : anorexie, vomissements, amaigrissement, hypotension, troubles génitaux, hypoglycémie et abaissement du métabolisme de base. A l'autopsie, on note une atrophie des surrénales, des ovaires et de la glande thyroïde, mais surtout la destruction ou l'aplasie de l'antéhypophyse. De telle sorte que s'il y a déficit cortical c'est par réduction de la production d'hormone corticotrope.

(*) Ces cas de choc rentreraient (VARANGOT) dans le cadre général de la réaction d'alarme de SELYE, ou du syndrome non spécifique de LEBLOND, que nous exposerons plus loin. On doit aussi penser à l'existence d'une insuffisance surrénale fruste aggravée par une agression.

L'INSUFFISANCE CORTICO-SURRÉNALE

Les techniques de réalisation des troubles

Pour déterminer l'importance physiologique de chacune des deux parties constitutives des capsules surrénales, médullaire et corticale, on a procédé à des expériences d'ablation ou de destruction élective de l'un des tissus.

DESTRUCTION DE LA MEDULLO-SURRENALE

Cette opération a été réalisée :

— par *cautérisation* (WHEELER et VINCENT 1072).

— par *énervation de la glande* (section des nerfs splanchniques) qui entraîne, en quelques semaines, l'atrophie du tissu chromaffine (PENDE 745, STEWART et ROGOFF 938). (*)

— par *le rayonnement du radium,* soigneusement dosé (LACASSAGNE et SAMSSONOW 537).

— par *évidement médullaire* : ablation de la partie moyenne de la glande (BIEDL 82, 83), ou curet-

(*) Pour SGROSSO (894), cette opération n'entraînerait pas d'altération de la médullo-surrénale, à moins qu'il n'y ait des lésions vasculaires.

tage (Houssay et Lewis 465, Lewis 588, Porak 713, Zwemer 1106, Tournade et Chabrol), qui serait la méthode de choix.

Si les expériences anciennes furent mortelles pour la plupart des animaux (Vassale et Zanfrognini 1026, Cristiani 219), en raison de l'emploi de techniques défectueuses, on sait aujourd'hui que la suppression de la médullo-surrénale est bien supportée (Wheeler et Vincent, Houssay et Lewis 465) (*). Les animaux vivent avec le seul cortex. Biedl (82) a même obtenu la survie de chiens et de chats conservant seulement 1/8 de leurs capsules, pourvu que ce reliquat fût constitué par du tissu cortical.

La pression artérielle, le pouls, la température et la respiration restent normaux. Il n'y a ni asthénie, ni pigmentation (Houssay et Lewis 465).

La composition chimique du sang ne serait pas modifiée, sauf une légère hypoglycémie (Leloir 571, Zwemer et Sullivan 1115) et de faibles variations du taux de l'urée (Houssay et Lewis 465). Mais pas d'action sur la kaliémie (Zwemer et Truskowski 1117).

L'autopsie et l'examen du cortex restant doivent être pratiqués pour vérifier la disparition de la totalité de la médullaire. On recherchera le tissu chromaffine, par voie histologique (Houssay et Lewis 465), par la réaction de Vulpian au perchlorure de fer, ou par injection, à un animal normal, d'un extrait, préparé extemporanément, et qui ne doit pas avoir d'action hypertensive.

(*) L'ablation du tissu médullaire n'a pu être pratiquée sur les poissons sélaciens en raison de sa dispersion dans les corps suprarénaux.

Ainsi la suppression de la médullo-surrénale n'est pas mortelle. Cependant, fait remarquer Monsieur le Professeur Tournade « il serait imprudent d'affirmer que le tissu chromaffine ne joue pas également un rôle essentiel et vital. Sans doute aucune des tentatives qui visent à son ablation exclusive n'entraîne la mort, mais aucune, à vrai dire, ne réalise sa suppression complète. L'evidement médullaire des capsules détruit sa partie principale ou condensée, mais épargne toute sa portion dispersée dans les paraganglions » (1016).

ABLATION DE LA CORTICO-SURRENALE

Chez certains poissons sélaciens (chien de mer, raie, torpille), tissu cortical et tissu médullaire forment des organes distincts : corps interrénal et corps suprarénaux.

L'ablation du corps interrénal, équivalent du cortex, a été pratiquée par Pettit (751), Sw. Vincent (1055, 1057), Biedl (82, 83), Kisch (524), etc..

La mort survient, après un affaiblissement progressif qui dure 2 à 3 semaines, avec les symptômes de parésie propre à l'insuffisance surrénale totale. Les cas de survie (chien de mer) sont dûs à des glandules aberrantes hypertrophiées.

Pour les animaux supérieurs, l'ablation directe et complète du tissu cortical est difficile, sinon impossible, en raison des connexions étroites avec la médullaire. En général on évide le tissu médullaire de la capsule gauche et quelques jours après on enlève la capsule droite. L'animal survit avec un seul

cortex. L'enlèvement de ce cortex entraîne la mort, avec tous les symptômes cliniques décrits dans l'insuffisance surrénale aiguë, et dans le temps habituellement observé après extirpation des deux capsules. Quant aux modifications humorales, produites par cette dernière opération, elles n'ont pas été étudiées, à notre connaissance du moins.

La corticectomie réalisée directement sur le sélaciens, ou pratiquée sur un animal privé de médullaire, est mortelle, ce qui établit le rôle vital de la cortico-surrénale (Sw. Vincent 1059, Biedl 82, Houssay et Lewis 465, Lewis 588, Tokumitsu 1010, Rogoff 825, Zwemer 1106).

La présence de surrénales accessoires peut, dans certains cas, empêcher la mort. L'examen histologique de ces organes démontre qu'ils sont souvent exclusivement formés de tissu cortical, dont l'importance vitale est une fois de plus démontrée (Porak 713).

Les troubles organiques de l'insuffisance proprement corticale sont identiques à ceux de l'insuffisance surrénale totale. Ce qui justifie, dans une certaine mesure, qu'on ait pris l'habitude d'étudier l'insuffisance corticale par ablation totale des surrénales. Mais, il reste à préciser que le syndrome humoral de l'insuffisance totale est bien la conséquence du déficit cortical.

Les techniques de correction de l'insuffisance cortico-surrénale

LES GREFFES

Des tentatives de greffe de surrénales ont été faites sur l'animal et sur l'addisonien.

Sur l'animal, on pratique l'auto ou l'homogreffe. La capsule gauche est enlevée aseptiquement puis transplantée, en un ou plusieurs fragments, soit dans le rein (Monaco 687, Busch et col. 155, 156, 157), soit dans la paroi abdominale (Jaffe et Plavska 495, Aouslender 39, Zwemer 1106, Wyman 1092), soit ailleurs : épiploon (Ivy et Oldberg 491, Blodinger 101, Oldberg 720), péritoine (Cristiani 220), rate (Blodinger, Oldberg), ovaire (Ingle 479, Nilson et Ingle 711, Ingle, Hales et Haslernd 482, Keely et col. 510), chambre antérieure de l'œil (Curt et col. 233), etc. Après quelques jours on enlève la surrénale droite que l'on rejette ou que l'on implante également.

Si l'animal survit on procède, après quelques semaines, à l'ablation du ou des greffons, ce qui doit entraîner une insuffisance surrénale aiguë mortelle. Si l'animal meurt on prélève le greffon.

L'examen histologique des greffons a montré une nécrose du tissu médullaire (Cristiani 220, Zwemer), qui peut gagner le tissu cortical ou accélérer sa dégénérescence. Le cortex, surtout lorsqu'il n'est pas accompagné de médullaire, résiste bien ;

certains auteurs ont même noté une régénération (Cristiani, Busch 155, Nilson et Ingle 711), d'autres ont vu une résorption plus ou moins rapide (Boinet 105, Biedl 82, Aouslender 38, 39).

Divers succès, avec survie prolongée et bon état général, ont été signalés : Langlois (547), Busch (156), Jaffe (494), Ivy et Oldberg (491), Sundberg (943), etc.. Par contre des échecs ont été enregistrés par Boinet (105), Monaco, Blodinger, Yasuda (1099), Johnson (498), Zwemer (1106), pour lesquels il faut incriminer soit des fautes de technique, soit une suppuration du greffon mixte, par nécrose médullaire.

Sur l'addisonien, le greffon ne prend pas et suppure le plus souvent (Jaboulay 492). Cependant, Aouslender a réussi des hétérogreffes avec du cortex de taureau (sans médullaire). Les homogreffes sont généralement désastreuses, Lescke a vu un succès.

Les greffes d'Aouslender ont provoqué une amélioration nette des symptômes cliniques.

Malgré quelques réussites, la greffe de surrénale reste une opération délicate, rarement pratiquée dans le traitement des addisoniens.

LES EXTRAITS CORTICO-SURRENAUX

Leur préparation

Parmi les premières tentatives d'isolement des principes corticaux, nous rappellerons celles de Brown-Sequard (144), d'Abelous et Langlois, de Szymonowicz (983), de Cybulski (225), de Sw. Vin-

CENT (*1897-98,* 1055), de STREHL et WEISS (*1901,* 939), etc. Les extraits obtenus avec l'eau, le sérum physiologique ou la glycérine, amélioraient quelques symptômes de l'insuffisance surrénale, ils n'augmentaient que légèrement la durée de survie et présentaient une certaine toxicité.

Ces échecs peuvent s'expliquer par l'emploi de glandes entières plus ou moins altérées, par la présence de substances inactivantes, comme l'adrénaline, mais surtout par de mauvaises conditions d'extraction.

De 1926 à 1928, les résultats furent plus satisfaisants. En 1926, KUHL (530) prépara des extraits corticaux acides, privés d'adrénaline, actifs sur les muscles fatigués et prolongeant de quelques heures la vie de cobaye surrénaloprive. STEWART et ROGOFF (935. 936) obtinrent, en 1927, à partir de cortex frais, par le sérum physiologique et la glycérine, un extrait sans adrénaline, capable, en injection intraveineuse, d'augmenter la survie des chiens décapsulés (*). Ils l'appelèrent « *interrénaline* ». La même année, HARTMANN (410, 411, 412, 413) observa qu'un extrait aqueux (sérum physiologique), privé d'adrénaline, pouvait, en injection sous-cutanée, donner chez les chats des survies de 27 jours, il reçut le nom de « *cortine* » ou corticine. Nous citerons enfin l'« *interrénine* » de GOLDZIEHER (350), obtenue en 1928, renfermant 24 % de ClNa, et que l'auteur considérait comme l'hormone corticale.

(*) Ils constatèrent également l'effet favorable de l'injection de solution de Ringer et de glucose.

Aucun de ces extraits ne donna de preuves indiscutables de son efficacité (*). On peut dire que le premier extrait cortico-surrénal actif est celui préparé par SWINGLE et PFIFFNER, en 1929 (962, 965 à 969), sous le nom d'« *eschatine* », par un procédé qui fut perfectionné par la suite et que nous allons décrire succinctement.

Des cortex surrénaux ou même des glandes totales de bœuf, préalablement broyés, sont traités par l'alcool éthylique qui dissout les principes actifs et beaucoup de principes inertes : graisses, acides gras, lipoïdes, etc., mais non les protides. L'extrait alcoolique, évaporé sous pression réduite, est repris par le benzène. La solution benzénique est concentrée, elle laisse un résidu que l'on traite par de l'acétone qui élimine les phosphatides insolubles. Le liquide acétonique est évaporé, le résidu est traité par un mélange d'alcool à 70° et d'éther de pétrole (ou d'hexane). L'alcool dissout la partie active (hormones), tandis que l'éther de pétrole entraîne les graisses. La solution alcoolique est filtrée sur permutite, qui retient l'adrénaline et quelques impuretés. On évapore la solution alcoolique et le résidu est repris par l'eau qui laisse les résines insolubles. On stérilise par filtration après addition de 8 0/00 de chlorure de sodium.

L'extrait obtenu représentait, par c.c., 30 gr. de glande fraîche. Il ne contenait ni matières protéiques, ni hydrates de carbone, ni graisses, ni adrénaline. Il était stable en milieu acide, mais décomposé par les alcalis dilués (PFIFFNER 758).

Administré à des chats surrénalectomisés (Occ. 5 à 1 c.c. par Kg. et par jour), il a pu les maintenir en bonne santé pendant 100 jours. La suppression de l'extrait entraînait l'apparition des symptômes d'insuffisance et la mort en une dizaine de jours Mais la reprise des injections, même sur l'animal moribond, provoquait le rétablissement. On peut

(*) La plupart renfermaient du chlorure de sodium susceptible, à lui seul, de prolonger la vie des animaux décapsulés.

suivre les effets sur les chats et sur les chiens par l'examen des courbes de poids et de température (Swingle, Pfiffner et col. 754).

Il serait actif per os à des doses 3 à 5 fois plus fortes (Britton et col. 126).

Ces résultats furent confirmés par de nombreux auteurs, qui préparèrent des extraits selon la technique de Swingle et Pfiffner (Britton et Silvette 127 Cleghorn 198, Wilson 1079, Houssay 469, etc.).

D'autres méthodes furent indiquées : Hartman et col. (423), Reiss (805), Stuber et Lang (940), Sw. Vincent et Thompson (1063), Zwemer (1108, 1111), Hartman et Brownell (418) (cortine), Kutz (532), Magistris (622, 623), Schmitz et Kuhnau (863, 864) (supracortines), Stefl (922, 923), Grollman et Firor (369 à 375), Cartland et Kuizenga (180). Elles ne sont que des simplifications ou des perfectionnements de la méthode initiale de Swingle et Pfiffner. Elles emploient toutes pour le traitement primitif des solvants des lipoïdes : alcool, acétone, éther. La purification est faite par répartition sélective dans des solvants non miscibles. Quant à l'adrénaline, elle est éliminée de diverses manières (alcalis, oxydation, permutite, etc.). Finalement on obtient des extraits aqueux.

On a préparé des extraits glycérinés pour l'administration orale (Hoskins et Freeman 458, Hartman et Pohle 434). Ils se conservent mieux que les extraits aqueux.

Plusieurs de ces préparations ont été employées, avec succès, chez l'animal surrénoprive et chez l'addisonien. Leur efficacité fut surtout démontrée par

la prolongation de la survie d'animaux décapsulés mais par la suite, on utilisa d'autres tests biologiques d'activité.

Reiss et Herzog (805) ont préparé des extraits de corps interrénaux de sélaciens, ayant la même action que les précédents.

Les principes actifs des extraits corticaux

Les principes actifs des extraits corticaux sont isolés par combinaison avec des réactifs chimiques convenables, que l'on fait agir sur des extraits déjà partiellement purifiés, par élimination de la plus grande partie de leurs principes inertes.

1° Purification des extraits.

Les constituants actifs des extraits corticaux se dissolvent bien dans les solvants des lipides (éther, benzène, hexane, pentane), mais encore mieux dans l'eau (Pfiffner et Vars 758) ou dans un liquide hydro-alcoolique. Par contre les lipides sont insolubles dans l'eau. Aussi lorsqu'on traite un extrait cortical par un mélange de benzène (ou ether) et d'eau (Pfiffner et Vars 756, 758, 759, 761, Kendall 511, Reichstein 796), ou mieux de pentane et d'alcool méthylique en solution aqueuse à 20-30 % (Reichstein 796), la partie active passe dans le liquide hydro-alcoolique, tandis que les graisses se dissolvent dans le pentane ou le benzène. En mettant à profit le coefficient de partage on obtient des extraits titrant jusqu'à 400 unités chien par mgr. (Kendall et col. 522, Pfiffner et col. 762), ce qui correspond à 0 gr. 25 de produit pour 100 Kgr. de glandes.

La purification peut être poursuivie (Reichstein 796). On agite la solution aqueuse d'extrait avec de l'éther, d'abord en milieu acide (acétique), pour éliminer les substances basiques, puis en milieu alcalin (bicarbonate et carbonate de potasse), pour séparer les impuretés acides, et finalement, en milieu neutre, pour extraire les principes actifs. On part ordinairement d'un extrait non traité par la permutite, qui entraîne une perte d'activité (Reichstein 796).

2° Isolement des principes actifs.

Sur les extraits purifiés on fait agir des réactifs des cétones (*), qui donnent des combinaisons cristallines, d'où l'on régénère le principe actif par hydrolyse. Par suite des vitesses inégales de combinaison et d'hydrolyse on peut séparer plusieurs fractions cristallines actives.

De ces diverses fractions on a pu retirer des principes définis, plus ou moins purs, qui ont été désignés provisoirement par des chiffres ou des lettres. Ultérieurement par purification et révision des formules les divers auteurs se sont mis d'accord sur la constitution des produits principaux. Ces travaux ont été effectués surtout, de 1934 à 1938, par trois groupes de chercheurs : aux Etats-Unis, par Kendall et ses collaborateurs (517 à 522, 662 à 666) d'une part, par Wintersteiner et Pfiffner (1082 à 1086) d'autre part ; en Suisse, par Reichstein et Steiger (787 à 798).

(*) On emploie la phénylhydrazine (Pfiffner, Wintersteiner et Vars 762, Kendall 517), la semi-carbazide (Reichstein 796) ou, de préférence, le réactif de Girard et Sandulesco (chlorure de triméthyl-acéthydrazide ammonium).

En 1934, KENDALL (521) obtint une fraction cristalline, que l'on appela cortine, d'où il retira deux principes A et B. Ce dernier fut identifié au composé H que REICHSTEIN isola, en 1936, sous le nom de « *corticosteron* ».

Une vingtaine de substances définies furent retirées des extraits corticaux ; cinq seulement se montrèrent actives aux tests biologiques habituels :

— la corticostérone,	C_{21}	H_{30}	O_4
— la désoxycorticostérone,	C_{21}	H_{30}	O_3
— la déhydrocorticostérone,	C_{21}	H_{28}	O_4
— le composé M de REICHSTEIN (F. de KENDALL),	C_{21}	H_{30}	O_5
— le composé E de KENDALL,	C_{21}	H_{28}	O_5

La corticostérone, 2.000 fois plus active que les extraits, le plus abondant des principes actifs, fut considérée comme l'hormone cortico-surrénale. La désoxycorticostérone fut obtenue par synthèse (STEIGER et REICHSTEIN, 925, 926) avant d'être retirée, en 1938, des extraits corticaux (REICHSTEIN et EUW. Elle serait 5 à 7 fois (dog-test) et même 10 fois (test EVERSE de FREMERY) plus active que la corticostérone (REICHSTEIN et EUW 797). Avant que sa présence dans les extraits ne fut reconnue, les trois groupes de chercheurs avaient constaté, qu'après séparation des quatre composés actifs, déjà isolés, le résidu purifié était 60 à 100 fois plus actif que la corticostérone (MIESCHER 680). Cette activité résiduelle ne peut être attribuée seulement à la désoxycorticostérone, peu abondante. Il doit donc exister d'autres substances actives ou bien des produits susceptibles de jouer le rôle d'activateur pour la désoxycorticostérone (REICHSTEIN 796, MIESCHER).

Une substance à pouvoir androgène l'*adrénostérone* a été isolée des extraits corticaux par Reichstein (788). Beall et Brady (75) en auraient retiré de la *progestérone*. D'autres principes hormonaux ont été signalés : *cortilactine, cortipressine* (Hartman 415).

3° Structure et propriétés générales des principes actifs du cortex surrénal.

La structure chimique des substances actives retirées des extraits corticaux a été établie par Kendall (518, 520) et par Reichstein (796). Elle est voisine de celle des hormones sexuelles femelles et comprend un noyau « pregnan », avec 21 atomes de carbone. Ce sont des composés du groupe des stérols (*).

La *corticostérone*, C_{21} H_{30} O_4, qui est souvent considérée comme l'hormone corticale, n'a pas encore été obtenue par synthèse. C'est une substance cristalline, soluble dans l'eau et les solvants organiques. Elle est détruite par les alcalis, mais elle est stable en milieu acide.

La *déhydrocorticostérone*, C_{21} H_{28} O_4, a pu être préparée à partir de la corticostérone.

(*) Une quinzaine d'autres substances stéroliques ont été retirées des extraits corticaux. Elles ont également un squelette à 21 atomes de carbone (pregnan ou allopregnan) et présentent une grande parenté avec les hormones corticales, mais elles sont inactives (Kendall, Wintersteiner, Reichstein),

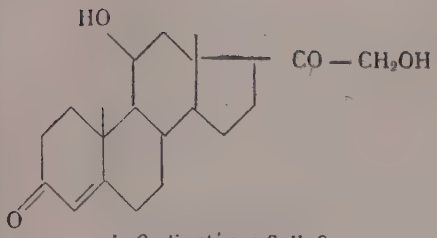
La *désoxycorticostérone,* produit solide, C_{21} H_{30} O_3, est une oxyprogestérone (*). Elle est préparée par synthèse à partir du cholestérol ou du stigmastérol de soja (Steiger et Reichstein). L'estérification de la fonction alcool par des acides gras et surtout acétique ou propionique, donne des produits cristallins (acétate, propionate) qui sont solubles dans les huiles végétales et ont une action plus prolongée (Miescher 681) que la désoxycorticostérone.

Les cinq substances actives des extraits corticosurrénaux le sont à des degrés différents. Lequel de ces principes est l'hormone corticale ? Existe-t-il plusieurs hormones corticales ? Ces deux questions sont loin d'être résolues. Les auteurs ne sont même pas d'accord sur l'activité de la désoxycorticostérone. Quoi qu'il en soit, plus active, ou aussi active que la corticostérone, elle présente un intérêt capital puisqu'on sait la préparer par synthèse et qu'elle est efficace dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale.

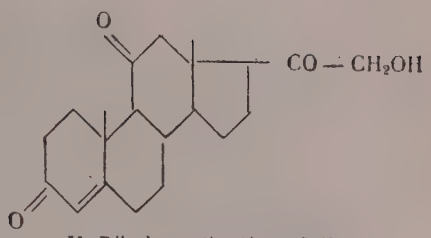
Des essais de localisation des hormones corticales ont montré qu'elles sont 6 fois plus abondantes dans la réticulée et la fasciculée que dans la glomérulée (Giroud 334) (**).

(*) Le groupement hydroxyle de la chaîne latérale paraît nécessaire à l'activité des hormones corticales, car la progestérone, hormone lutéale, de structure voisine, mais non hydroxylée sur la chaîne, a peu d'action sur la survie des animaux surrénoprives.

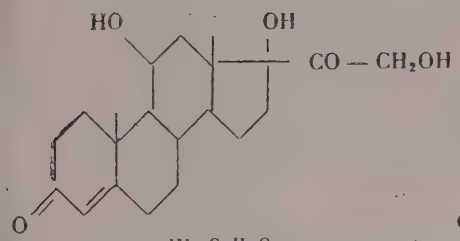
(**) En utilisant le test de la semi-contraction des chromatophores, établi par Santa et Veil (853), et mis au point par Giroud et col. (343), Giroud, Ratsimamanga et Chalopin (338) ont réussi, récemment, à mettre en évidence, et à doser, l'hormone corticale dans le sang et dans divers orga-



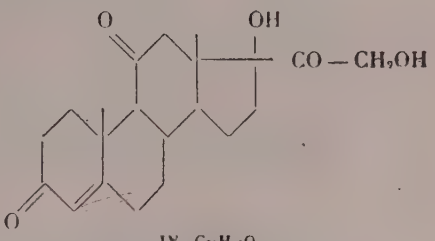
I *Corticostérone* $C_{21}H_{30}O_4$
Δ_4-Prégnène-11, 21-diol-3,20-dione



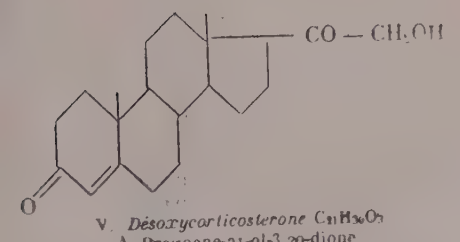
II. *Déhydro-corticostérone* $C_{21}H_{28}O_4$
Δ_4-Prégnène-21-ol-3, 11, 20-trione



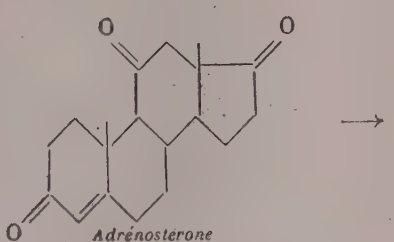
III $C_{21}H_{30}O_5$
Δ_4-Pregnène-11, 17, 21-triol-3, 20-dione



IV. $C_{21}H_{28}O_5$
Δ_4-Prégnène-17, 21-diol-3, 11, 20-trione



V. *Désoxycorticosterone* $C_{21}H_{30}O_3$
Δ_4-Pregnene-21-ol-3,20-dione



Adrénostérone

D'après BOULANGER (118).

Quant à l'*adrénostérone,* $C_{19}\ H_{24\cdot26}\ O_3$, retirée des extraits cortico-surrénaux, c'est une tricétone, de nature stérolique (REICHSTEIN 788, MASON, MYERS et KENDALL 664). Sa structure est un peu différente de celle des hormones corticales, mais elle est voisine de celle de l'androstérone, hormone mâle. Sur le test de la crête de chapon, l'adrénostérone est cinq fois moins active que l'androstérone. D'ailleurs l'oxydation des hormones corticales en C_{21} conduit à des composés en C_{19}, ayant un pouvoir androgène, ce qui permet de penser que l'adrénostérone, que notre Maître le Professeur TOURNADE considère comme une paracortine, pourrait provenir des hormones en C_{21} (cortine) (*).

---

nes. Voici leurs résultats, exprimés en unités chromatophores (U: Chr.), dont chacune équivaut à 0,20 mgr. de cortico-surrénale :

	U. Chr. par gr. de tissu frais
Cortico-surrénale	4500
Anté-hypophyse	20
Corps jaune	100
Ovaire sans corps jaune	0,01
Testicule	0,10
Muqueuse duodénale	7
Foie	0,10
Pancréas	0,10
Carotide	0,10
Cerveau	0,60
Moelle	0,50
Ganglion lymphatique	5
Rate	7
Sang	5,10
Muscle cardiaque	0,10
Muscle squelettique	0,01

(*) Diverses substances masculinisantes en C19 et d'autres non masculinisantes en C21 ont été retirées des urines de femmes présentant du virilisme surrénal. Elles ont une structure stérolique (CALLOW 163, BURROW 154, BUTLER et MARRIAN 158).

4° Origine biochimique des hormones corticales (hypothèse).

Alors que beaucoup d'auteurs admettent que les hormones stéroliques dérivent du cholestérol par oxydation, Reichstein (796) croit plutôt qu'elles représentent un produit intermédiaire de la synthèse du cholestérol, ou bien que cholestérol et hormones stéroliques ont même origine, par un processus qui pourrait être le suivant. Ces substances renferment un nombre d'atomes de carbone qui est multiple de 3. On peut penser que la condensation de sucres en C_3 ou en C_6 donnerait des composés fortement oxygénés qui par réduction engendreraient le cholestérol ou les hormones stéroliques. L'oxydation des stérols en C_{21} conduirait ensuite aux composés en C_{19}.

5° Autres constituants chimiques du cortex.

Les constituants hormonaux des extraits ne sont pas les seuls principes intéressants du cortex surrénal. C'est un organe riche en cholestérol, en phospholipides, en carotène, en vitamine C, en glutathion, etc. Il contiendrait de la choline (Eagle 250) (*).

En outre des hormones qui lui sont propres, la cortico-surrénale contribuerait pour quelques auteurs à l'élaboration de l'adrénaline (Abelous et Argaud 2, Stefl 922) ou d'une préadrénaline (Lowenthal 609). Sans prendre parti dans la discussion, nous ferons remarquer que si l'adrénaline a été décelée chimiquement dans le cortex surrénal, c'est en faible quantité (Leulier et Revol 581, Revol 806) qui peut

(*) Quelques auteurs avaient considéré cette substance comme l'hormone cortico-surrénale (Horie 455).

provenir d'une diffusion post-opératoire. Par contre, l'adrénaline n'a jamais été signalée dans le corps interrénal des sélaciens. Si les extraits corticaux ont une action hypertensive, on peut l'attribuer à la présence d'adrénaline d'un tissu médullaire incomplètement séparé. Récemment BLANCHARD et SIMMONET (96) n'ont pu constater d'action hypertensive, par injection d'extrait de glandes accessoires de cheval, exclusivement formées de tissu cortical.

Nous rappelerons les expériences d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, pratiquées au Laboratoire de Physiologie d'Alger, avec des donneurs porteurs d'une surrénale évidée de sa médullaire depuis 9 mois. Elles n'ont montré aucune hypertension chez le transfusé (TOURNADE 1013).

Enfin les essais de localisation de l'hormone corticale (GIROUD et col. 337), par le test de la semi-contraction des mélanophores, n'ont pas permis de retrouver, dans les cortex examinés, la présence d'adrénaline.

L'Action physiologique des principes corticaux

SUR LES ANIMAUX SURRENOPRIVES

L'extrait de SWINGLE et PFIFFNER, injecté à des chats décapsulés, à la dose de 1/2 à 1 c.c. par jour, a pu les maintenir en vie pendant 100 jours. La cessation des injections, à un moment quelconque, entraînait le retour des symptômes de l'insuffisance surrénale, avec mort dans le temps habituel (HAR-

ROP, PFIFFNER, WEINSTEIN et SWINGLE 398) (*). La reprise du traitement, même au stade de la prostration, avec des doses plus fortes (2 à 3 c.c. ou plus) et répétées (SWINGLE et PFIFFNER 967), amène une amélioration rapide (en 20 à 30 minutes) (BRITTON et SILVETTE 127) et un retour à l'état normal en 2 ou 3 jours. Mais il faut des quantités considérables de produit : 15 à 32 c.c., en douze heures, pour un chat prostré, soit 1.000 gr. de cortex (BRITTON et SILVETTE).

Ces expériences ont été, avec le même succès, répétées par plusieurs auteurs à l'aide des extraits obtenus selon les indications de SWINGLE et PFIFFNER, sur divers animaux (BRITTON et col. 125, 126, 127, 129, ZWEMER et SULLIVAN 1113, SCHULTZER 868, BOILOT et CHOAY 103, WILSON 1079, etc.).

La cortine de HARTMAN prolonge indéfiniment la vie de chiens et de rats décapsulés. Il en est de même de beaucoup d'autres préparations (ROGOFF et STEWART 831, 833).

Ces extraits agissent même lorsque l'état des animaux a été aggravé par absorption de glucose, qui provoque habituellement la mort à bref délai (VERZAR 1045).

Cependant, le cobaye (FERREIRA de MIRA 285. 286), la grenouille (MOSCHINI 691) et le crapaud (FUSTINONI 306) décapsulés, ne retireraient aucun effet de l'injection d'extraits corticaux.

(*) Cela montre bien que le syndrome de l'insuffisance surrénale, que nous avons décrit, n'est pas dû au choc opératoire puisqu'on peut le reproduire, à volonté, sur un animal décapsulé, maintenu en vie par un extrait cortical.

L'activité se manifeste non seulement en injections intrapéritonéales (action en 20 à 30 minutes : Britton 127), intracardiaques (Britton 127), intramusculaires ou sous-cutanées, mais encore par voie buccale, à des doses 3 à 5 fois plus fortes (Britton et Silvette 128, Britton, Filippin et Silvette 126). Certains adsorbats, sur charbon activé, seraient, per os, aussi actifs que les injections intrapéritonéales (Grollman et Firor 375, 376). L'implantation sous-cutanée d'extraits desséchés permet la survie de rats décapsulés (Thorn).

La plupart des troubles organiques et humoraux sont atténués ou supprimés par le traitement cortical (Harrop, Swingle et Pfiffner). Aucune toxicité (Britton et col. 127), ni trouble local (Gradinesco et Santa 360), n'a été constaté.

La *désoxycorticostérone* synthétique, à l'état d'ester acétique (Acétate de Désoxy.), dissous dans l'huile de sésame, assure une survie prolongée des chiens et des rats décapsulés (Steiger et Reichstein 926). La dose minima efficace n'est pas bien établie, car l'accord n'est pas fait sur son activité ; considérée d'abord comme aussi active que la corticostérone (Steiger et Reichstein 925), elle se serait montrée ensuite plus active (Reichstein 795). Elle n'agit que 5 à 6 heures après l'injection, et pendant 24 heures environ (Plichet 771). L'implantation sous-cutanée a donné de bons résultats à Thorn, absorption journalière, 0 mgr. 28 pour un chien. Mais la désoxycorticostérone, administrée par la bouche, serait inactive (De Fremery et Spanhoff 302).

SUR LES ADDISONIENS

a) Les extraits.

Alors que l'adrénaline s'était montrée inefficace dans la plupart des cas (*), les extraits de Swingle et Pfiffner avaient donné des résultats encourageants (Rowntree, Swingle et Pfiffner 846), qui furent confirmés par la suite (Harrop 407, Kendall et col. 512, Hartman 413, 435, Rivoire 816 à 818, Simpson 915).

Les symptômes cliniques sont améliorés : disparition des nausées, des vomissements, de l'anorexie ; reprise des forces et du poids, etc. (La Grutta 538) (**). Mais la pression artérielle et la pigmentation ne seraient guère influencées (Harrop et col. 407, Greene et col. 364), ou le seraient tardivement (Greene et col. 364, Goffin 349, Ciambellotti 196, Wright 1089, Ardnt 42, Rivoire 817, Gruneberg 378, Simpson 912).

Le plus souvent les périodes de rémission sont prolongées, et la résistance aux infections et intoxications est accrue. Il en résulte une action très favorable sur la durée de la vie des addisoniens, qui peuvent subir des opérations graves, ordinairement mortelles, s'ils ne sont pas traités (Ciambellotti 196, Kendall 512).

Au moment des crises, un traitement intensif par les extraits, auxquels on associe parfois l'adré-

(*) L'opothérapie surrénale totale ne s'était pas non plus révélée très active (Rivoire 816, Mouzon 700) et à doses élevées pouvait être toxique.

(**) L'adjonction de sel amène une amélioration plus nette (Kendall 512).

naline et les injections de sérums salés et glucosés, est très efficace.

Les modifications humorales sont également influencées (Zwemer et Sullivan 1109, 1113, Thorn et col. 999, 1002), mais l'hypoglycémie résiste longtemps au traitement.

Aucune toxicité n'a été signalée. On peut seulement redouter une action des extraits de cortico-surrénale sur les autres glandes endocrines.

Quelques échecs ont été constatés. On peut les rapporter à deux causes : doses insuffisantes et cortico-résistance. Beaucoup d'extraits commerciaux n'ont pas l'activité de ceux de Swingle et Pfiffner. Ils sont souvent de titres variés d'où l'embarras du médecin. Dans les crises aiguës on peut donner, par voie intramusculaire, 40 à 50 c.c. et plus, pendant 4 à 10 jours et ensuite 2 à 10 c.c., comme dose d'entretien (Greene et col. 363, Rivoire 815). Quant à la cortico-résistance, elle peut apparaître d'emblée, mais surtout au cours d'un traitement prolongé avec interruptions. On a incriminé l'insuffisance des doses, l'inconstance des préparations, l'accoutumance (Rivoire), l'apparition de grosses lésions (Sezary et Lenegre 893). Mais il faut penser à la possibilité de réaliser un état réfractaire, la cortine se comportant comme un antigène (Toby et col. 1008).

Ces critiques mises à part, les extraits corticaux ou la cortine (*) ont une action indéniable sur les

(*) Le nom « cortine » a été donné par Hartman à des extraits corticaux. Il semble qu'il soit employé couramment, comme synonyme d'extrait, d'extrait purifié, et même pour désigner l'hormone corticale.

poussées aiguës de la maladie d'Addison (Rowntree 842). Mais le prix de revient, la difficulté d'avoir des produits actifs, en quantité nécessaire, limitaient beaucoup leur emploi. Aussi l'obtention synthétique de la désoxycorticostérone, produit bien défini, dont on peut attendre une action constante, a été accueillie, avec espoir, par les cliniciens.

b) La désoxycorticostérone.

Les essais effectués aux Etats-Unis (Thorn 996, 1000, Ferrebee 269, Mc Cullagh 614, Gordon 353) et en France, par de Gennes (321, 322, 323), Donzelot (245), en Angleterre par Simpson, ont montré une grosse amélioration des symptômes caractéristiques de l'addisonisme : disparition des troubles digestifs, augmentation rapide du poids (typique), diminution de l'asthénie, de la sensibilité aux infections et intoxications. Les troubles humoraux cèdent au traitement (Ferrebee).

L'influence sur la pression artérielle, sur la pigmentation et sur l'hypoglycémie est encore discutée.

Après plusieurs semaines, si les doses sont suffisantes, la pression artérielle revient à la normale (Donzelot 245) et peut la dépasser (De Gennes 323), la pigmentation s'atténuerait lentement (Thorn 996, De Gennes 322, 323) et la glycémie augmenterait sans atteindre la normale.

Ces résultats ont été obtenus avec des doses de 6 mgr. par jour (*) (10 à 25 mgr. au moment des

(*) 6 mgr. correspondraient à 75 à 150 c.c. de cortine (Simpson 913) par action sur animaux décapsulés, tandis que pour d'addisonien, l'équivalence est difficile à établir (5 à 20 c.c.).

crises) et un régime salé (6 à 8 gr. par jour), pauvre en potassium (Thorn 996, Mc Cullagh 614). De Gennes a employé 15 à 20 mgr., jusqu'à 30 mgr. par jour.

Si certains symptômes résistent au traitement, il faut associer les extraits corticaux (Mc Cullagh 614). Dans les crises on ajoute encore les injections salines et glucosées (Thorn 1000).

L'emploi de la désoxycorticostérone n'est pas sans danger (Thorn 1000, De Gennes, Ferrebee, Læreboullet 579). On a signalé des œdèmes, de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension, de l'hypoprotéinurie, des accidents locaux, de l'œdème aigu du poumon (Donzelot et col. 245). De Gennes a constaté un amaigrissement paradoxal. D'où l'indication, au début d'un traitement, d'une grande surveillance du poids, qui ne doit pas augmenter de plus de 500 gr. par jour (œdème), de la tension artérielle, du cœur et de la kaliémie (Thorn). En présence d'accidents on réduit la dose d'hormone ou de sel, ou bien on administre du citrate de potassium ou du glucose.

L'implantation sous-cutanée, dans la région scapulaire, de boulettes d'acétate de désoxycorticostérone (*), (1 boulette de 125 mgr. pour une dose journalière de 0 mgr. 40 à 0 mgr. 50), donne le même résultat que les injections (Thorn 996). L'effet se poursuit pendant 9 à 12 mois. Il est seulement nécessaire de fixer, au préalable, la dose journalière utile, par la méthode des injections.

(*) L'acétate est absorbé 12 fois moins vite que la désoxycorticostérone (Warwick et Parkes 1067).

Si la désoxycorticostérone ne représente pas toute l'activité des extraits corticaux, elle s'est révélée un produit très actif, assez maniable, d'action généralement constante, qui a fait faire un grand progrès à la thérapeutique de la maladie d'Addison.

La standardisation biologique des principes actifs de la cortico-surrénale

Après avoir montré, en somme, que les moyens de correction, par les extraits ou par les hormones corticales, sont valables pour tous les troubles de l'insuffisance cortico-surrénale on peut se demander à quelle dose ils agissent. Cela implique la fixation d'une unité d'activité et sur ce point nous avons l'embarras du choix. Des tests différents ont permis de décrire diverses unités dont l'équivalence n'est pas toujours explicitement indiquée.

TESTS DE SURVIE

L'activité des premiers extraits corticaux fut établie par leur aptitude à prolonger la vie d'animaux décapsulés. Dans l'emploi des tests de survie, il importe de fixer et de respecter tous les détails de la technique, en raison des nombreux facteurs qui influencent la survie. On précisera le mode de décapsulation, la température à laquelle on maintiendra les animaux, et surtout le régime, car un excès de sel (De Fremery et col. 300) ou de potassium peuvent modifier les résultats. L'expérience terminée, on

s'assurera que les animaux n'ont pas de surrénales accessoires, d'abord par suppression du traitement, qui doit laisser apparaître les troubles d'insuffisance, et ensuite par l'autopsie. Mais tout cela accroît beaucoup la durée du titrage.

La plupart des tests ne se contentent pas d'une simple conservation de la vie, mais on exige, ce qui est logique, le maintien d'un état physiologique normal ou subnormal.

Le dog-test (Harrop, Pfiffner, Weinstein et Swingle 399) est le plus connu. L'unité-chien (D.U.) est la dose minima d'hormone qui, par kilog. et par jour, maintient en bon état physiologique, pendant 7 à 10 jours, un chien mâle adulte surrénalectomisé, du poids de 6 à 10 kgs. Le maintien du poids, du taux de l'N résiduel ou de l'urée du sang, et l'absence de signes d'insuffisance, traduisent l'équilibre physiologique.

1 unité-chien correspond à :

— 0,0055 à 0,01 c.c. d'extrait de Swingle et Pfiffner (Pfiffner 760).

— 0,25 à 0,5 mgr. de corticostérone (Reichstein 796) ; 0,10 mgr. (Miescher 680).

Certaines fractions actives, retirées des extraits, titrent jusqu'à 400 D.U. par mgr..

L'*unité-chat* de Hartmann (415) est la plus petite quantité d'hormone nécessaire, chaque jour, pour maintenir en bon état de santé un chat décapsulé.

Le *test de* Cartland et Kuizenga (179) définit

une *unité rat* qui est la quantité minima quotidienne, qui, injectée à des jeunes rats femelles, pesant 50 à 60 gr., maintient en vie 80 % des animaux, pendant 20 à 28 jours. avec une augmentation moyenne de poids de 20 gr. (température : 25°, régime déterminé). Cette unité est 22 fois plus grande que l'unité-chien. Il faut donc pour le rat, par kilog. corporel, 300 fois plus d'hormone que pour le chien.

D'autres méthodes de titrage par les tests de survie ont été proposées : Stewart et Rogoff (935), Kutz (532), sur le chat; Schultzer (871), Goldzieher (350), sur le rat ; Bulbring (148), sur le canard ; Bomskov (115), sur la souris ; Schachter et Bebee (859) sur le cobaye, et Magistris (623) sur le lapin.

TESTS DE LA FATIGABILITE MUSCULAIRE

*Le test d'*Everse et de Fremery (266) est fondé sur la correction de la fatigabilité musculaire, symptôme frappant de l'insuffisance cortico-surrénale. L'*unité-rat,* par ce test, est la dose minima quotidienne qui, administrée pendant 4 jours, à des rats de 150 gr., en état d'insuffisance évidente, rétablit le quatrième jour, chez au moins 3 sur 5 des animaux en expérience, une courbe de contraction musculaire normale, après excitation électrique. Cette unité représente 50 à 100 unités chien.

1 unité rat, au test Everse de Fremery est représentée par 0,5 mgr. à 1 mgr. de corticostérone ou de désoxycorticostérone (Steiger et Reichstein 925. De Fremery et Laqueur 300) ou 0,04 mgr. de désoxy-

corticostérone (cité par BOULANGER 118). C'est l'équivalent biologique de 1 c.c. de cortine (50 gr. glande fraîche) (De FREMERY).

Le test du travail musculaire de INGLE est réalisé, sur des rats, par excitation électrique directe du gastrocnémien, auquel est fixé un poids de 100 gr. (INGLE et col. 480). 1 unité rat (test INGLE) correspond à 0 mgr. 10 de corticostérone (MASON et col. 663).

Ces tests sont assez choquants pour les animaux. Aussi a-t-on proposé un test de travail dans la cage tournante (INGLE) et un test de la nage.

Le test de la nage (GAARENSTROOM, WATERMAN et LAQUEUR 308) est facile à mettre en œuvre. Des jeunes rats sont forcés à nager et on détermine le temps écoulé jusqu'à ce qu'ils ne puissent plus se maintenir à la surface de l'eau. Ce temps varie de 30 à 60 minutes pour le rat normal, il n'est plus que de 3 à 15 minutes, 2 jours après décapsulation. A ce moment on injecte la substance à étudier. Après 24 à 48 heures on répète l'expérience et on considère le résultat comme positif s'ils nagent deux fois plus longtemps qu'avant le traitement. L'unité rat ainsi établie vaut environ la moitié de celle d'EVERSE de FREMERY (*).

(*) LANG et STUBER (545) ont constaté la présence, dans les extraits corticaux, d'éthers d'acides gras : stéarate et palmitate de méthyle. Actifs sur le travail musculaire, ils pourraient fausser les résultats donnés par les tests. Mais le fait n'a pas été confirmé. D'ailleurs les hormones corticales isolées sont actives aux tests d'EVERSE-FREMERY et de INGLE.

TEST DE LA RESORPTION DU GLUCOSE

Verzar et Laszt (1045) ont constaté que 8 jours après extirpation des deux surrénales, des rats adultes meurent en 5 heures environ, si on les nourrit avec 2 gr. 50 de glucose (5 c.c. de solution hypertonique à 50 %). On détermine la quantité minima d'extrait cortical qui, injectée une heure avant l'absorption du glucose, empêche la mort d'un rat de 150 gr. environ. Il faut 0 mgr. 2 de corticostérone (Reichstein, Verzar, Laszt 799) ou 1 c.c. à 1 c.c. 5 de cortine (Laszt et Verzar 563). C'est une méthode rapide qui a été utilisée pour rechercher l'activité des substances cristallines retirées des extraits corticaux.

TESTS DE RESISTANCE AUX INTOXICATIONS

Les extraits corticaux protègent les rats décapsulés de l'intoxication par la morphine. Ce fait a été retenu par De Meio et Lewis (671), puis par Leloir et Novelli (574), pour titrer les préparations corticales. Ils déterminent la quantité d'hormone nécessaire pour maintenir en vie des rats décapsulés depuis 3 jours, auxquels on injecte, 6 heures après l'extrait, 0 mgr. 08 de morphine par kilog. (De Meio et Lewis 671). Perla et Marmoston (747) ont indiqué un test au vaccin antityphoïdique (rat) et Herbrand (440) un test à la toxine diphtérique.

TEST DE LA SEMI-CONTRACTION DES CHROMATOPHORES

La cortine et la désoxycorticostérone provoquent la semi-contraction des chromatophores des écailles de cyprins (Santa et Veil 853). Sur cette propriété est fondée une méthode de titrage, qui a été utilisée, depuis un an, par Giroud et ses col. (343, 334, 336, 338), pour le dosage de l'hormone corticale, dans les diverses parties du cortex et dans l'urine. On recherche le degré de dilution nécessaire pour obtenir le seuil d'activité (semi-contraction) déterminé au microscope ou au photomètre. L'unité correspond à une dilution de 1/1000.

La méthode permet de caractériser l'hormone de 1 mgr. de tissu. Elle est spécitique. Les extraits de lobe int. d'hypophyse et d'autres organes ont une action dilatatrice. Cholestérol, testostérone, progestérone et œstradiol sont inactifs (Santa et Veil). Quant à l'adrénaline elle donne une contraction complète des cellules pigmentaires, selon la loi du tout ou rien, de telle sorte qu'aucune confusion n'est possible (Giroud et col. 343).

D'autres tests biologiques ont été préconisés : dosage du chlore et du glucose sanguin (Zwemer et Sullivan 1113), du sodium sérique (Torok 1011, Koref 528), variations de température (Widstrom 1075), test de croissance (Grollman et Firor 371), etc..

Jusqu'à présent aucun étalon d'activité n'a été proposé pour standardiser les extraits commerciaux dont l'activité est des plus variable.

L'OFFRE DE SELS DE SODIUM

Déjà en 1898, Soddu (d'après Plichet 771) aurait constaté le bon effet du sel sur les animaux décapsulés. Mais, c'est seulement après les premières observations de Baumann et Kurland (*1927*), sur les modifications chimiques sanguines de l'insuffisance surrénale, que l'influence du chlorure de sodium fut étudiée, sur l'animal et sur l'addisonien.

Chez l'*animal*, en ingestion (1 à 2 gr. par Kg.), ou en injection, le sel augmente la durée de survie après surrénalectomie totale. Ces constatations ont été faites sur les diverses espèces : chien (Banting et Gairns 59, Rogoff et Stewart 831, Corey 205, Marine et Baumann 653, Swingle et col. 974, Allers 25, Harrop et col. 401, Britton et col. 141) ; chat (Zwemer et Sullivan 1114) ; rat (Rubin et Krick 847, Gaunt et col. 317, 318, 319, Schultzer 870, Boilot, Choay et Demolis 104) ; poulet (Herrick 445) et même sur l'opossum et la marmotte (Britton et col. 138) (*).

La prolongation de la survie serait même proportionnelle à la dose injectée (Boilot, Choay et Demolis, Schultzer).

L'adjonction, au chlorure de sodium, de bicarbonate (Harrop 401, Kendall 514, Allers 25), ou de citrate de soude (Allers et Kendall 27, Nilson 710), donne de meilleurs résultats. On a même préconisé

(*) Rogoff (826) a d'ailleurs attribué au chlorure de sodium l'efficacité des premiers extraits de Goldzieher (24 0/0 de ClNa) et de Hartman.

des solutions complexes : liquide de RINGER (COREY 205, MARINE et BAUMANN 653, ROGOFF et STEWART 831), solutions dites équilibrées (Na, K, Ca, Mg) de RUBINS et KRICK (WEISER et col. 1069) ; mélanges de chlorure, bicarbonate, phosphate et sulfate de sodium (SIMPSON 914). L'ion chlore est indispensable (MARINE et BAUMANN).

Quelques opinions différentes se sont affirmées. C'est d'abord l'inefficacité du régime hypersalé, même additionné de bicarbonate de soude, chez des rats (WESLAW et WROBLEWSKI 1070) et chez le crapaud (FUSTINONI 306) (*). C'est ensuite l'insuffisance du traitement par le sel, même en injections intraveineuses, lorsque les troubles sont très accusés (SWINGLE et col. 974). C'est enfin l'inaptitude du sel à assurer une survie indéfinie (SWINGLE et col. 974, WILDER 1077, KUTZ, MC KEOWN et SELYE 533). Il est vrai que l'offre de sel peut être insuffisante (HARROP 400). Mais ce dernier a constaté qu'une ration riche en sel, ne suffit pas toujours à maintenir normal l'état des décapsulés, alors que la cortine peut assurer une survie indéfinie (HARROP et col. 401).

Beaucoup de symptômes de l'insuffisance corticale, l'asthénie (LOEB 600), les troubles gastro-intestinaux (ROGOFF et STEWART 831), en particulier, s'atténuent sous l'influence du sel.

Chez *l'addisonien* le sel fut employé d'abord par ACHARD et RIVOIRE (815), en 1931, et ensuite par LOEB (594). Actuellement le régime hypersalé (5, 10,

(*) Chez le crapaud décapsulé la cortine est d'ailleurs inactive.

15 et parfois 20 gr. par jour), associé au bicarbonate de soude et à d'autres sels, constitue un excellent traitement d'entretien, qui suffit dans beaucoup de cas (Maranon et Collazo 635, Simpson 914, Wilkinson 1078). Beaucoup de troubles régressent (anorexie, asthénie, perte de poids). Le régime salé assure une économie d'extrait dans les cas peu graves (Maranon 635). Il permet de réduire la dose journalière de cortine (De Fremery et col. 300).

Mais au moment des crises aiguës, si les injections sous-cutanées, et même intraveineuses, donnent parfois des améliorations, elles sont souvent inefficaces et la thérapeutique hormonale s'impose (Maranon et Collazo 635).

LE REGIME HYPOPOTASSIQUE

Un régime pauvre en potassium améliore l'état des animaux décapsulés (Allers, Nilson et Kendall 28, Allers et Kendall 26, 27), et des addisoniens (Wilder 1077). Combiné à l'offre de sel il a pu assurer la survie indéfinie de chiens (Allers et Kendall 27), ou de chats privés de surrénales (Ferreira de Mira et Fontes 284).

S'il n'est pas toujours facile de réaliser une alimentation pauvre en potassium, on doit au moins éviter les produits trop chargés en cet élément (Dryerre 247). Le pain, riche en sel (8 %), pauvre en potassium, convient fort bien (Cleghorn 200).

Les troubles de l'insuffisance cortico-surrénale et leur correction

(*Etude analytique*)

1. Les modifications humorales et tissulaires Les troubles du métabolisme

L'EQUILIBRE HYDRIQUE *

Ses modifications

a) *L'anhydrémie.* Très marquée chez l'animal, plus ou moins nette chez l'addisonien (Cachera et Barbier 159), la diminution du volume du sang, signalée d'abord par Gradinesco, en 1913 (358), est assez constante. Chez l'animal, l'hémoconcentration croît lorsque les symptômes s'aggravent et peut atteindre, à la période terminale, 40 et 50 % (Wyman et Suden 1094). Cette réduction du volume plasmatique, est due à un départ d'eau ou de plasma vers les tissus.

(*) Beaucoup d'auteurs parlent de métabolisme de l'eau et des sels. Nous préférons le terme d'équilibre, qui traduit mieux la stabilité de la teneur en eau et en sels du sang et des tissus. Il est troublé après la décapsulation, mais il peut être rétabli sans apport extérieur, autre que celui de cortine. On emploie aussi les termes de balance, mouvements migrations ou échanges d'eau et de sels.

b) *La polyurie* serait nette chez l'animal décapsulé (Loeb 595, 596, Harrop 393, 396, Marenzi 642, Sandberg et col. 851, Stahl et col. 920, Gaunt, Pott et Loomis 317, Rubin et Krick 847). Aussi le bilan aqueux est négatif (Gaunt et col. 317).

Par contre, la diurèse serait réduite pour l'opossum et la marmotte (Britton et Silvette 137, 138) et, dans certains cas, chez le rat, le chat (Winter et Hartmann 1081) et d'autres animaux (Fliederbaum 296, 297).

Dans les heures qui précèdent la mort il y a souvent oligurie, puis apparaît de l'anurie terminale (Harrop 406).

c) *L'accroissement de la teneur en eau des tissus*. Il a été constaté par Swingle et col. (972, 973), et retrouvé pour le cœur, les muscles et surtout le foie par divers auteurs (Parhon et col. 731, Silvette 902, Britton, Silvette et Kline 142, Thaddea 987, Zwemer et Truskowski 1118, Rigler et Schmitz 812). Dans d'autres organes (poumons, rate, cerveau et reins) l'augmentation est peu importante (Rigler et Schmitz) et chez l'opossum il y a diminution de la teneur en eau des muscles (Silvette et Britton 905).

L'eau des espaces interstitiels diminue (Harrop 393, Thaddea 987), tandis que l'eau intracellulaire augmente (Harrop 393). Il en résulte un état de déshydratation ou d'exsiccose.

En dernière analyse, l'anhydrémie est due, en partie, à une élimination urinaire accrue, mais elle paraît liée surtout à l'augmentation de la teneur en eau des cellules.

Sa restauration

1. *Par les extraits corticaux.* Ils corrigent les troubles hydriques des animaux décapsulés et des addisoniens (Zwemer et Sullivan 1114, Harrop 397, 406, 407, Swingle et col. 952 à 960, 969, Marenzi 642, Silvette et Britton 135). Le volume plasmatique augmente ainsi que la teneur en eau des espaces interstitiels (Harrop 406), sans qu'il y ait apport d'eau alimentaire (Swingle 970). L'eau des tissus fait retour au sang.

Swingle (958, 970) a même constaté qu'un régime pauvre en sel et en eau, maintient des chiens en bonne santé, pendant longtemps, alors que le taux de chlorure de sodium du sang reste bas. Cette observation réfute les remarques de Winter et Hartmann (1081), de Gaunt et col. (317), que l'hydrémie ne peut atteindre sa valeur normale, avec de fortes doses d'extrait, que si l'on ajoute du sel au régime.

Gradinesco et Santa (360) ont obtenu des extraits corticaux inactifs sur la survie, mais empêchant la « fuite » plasmique ce qui signifierait, pour ces auteurs, que l'hormone de l'eau pourrait être différente de l'hormone vitale (*).

Harrop (397) et Fliederbaum (296) ont signalé une action diurétique des extraits corticaux sur le chien normal ou décapsulé (**).

(*) Cependant la cortine fait disparaître l'hémoconcentration des animaux éthérisés (Mc Allister et Thorn 612), ce qui justifie l'idée de l'employer dans les chocs traumatiques (Varangot 1024) et opératoires (Larget et Lamare 550) au cours desquels on observe de l'anhydrémie.

(**) L'œstrone a également une action diurétique (Gaunt et col. 317).

2. *Par la désoxycorticostérone.* Les injections d'acétate de désoxycorticostérone rétablissent le volume du sang (Cachera et Barbier) ainsi que le volume plasmatique chez l'addisonien (Plichet 771, Thorn et col. 1000, Ferrebee et col. 269) et chez le décapsulé (Ferrebee et col. 269). On constate une forte rétention d'eau et de sodium (Ferrebee 269) qui explique l'augmentation rapide de poids (Donzelot et col. 245), et l'apparition d'œdèmes qu'il faut toujours redouter. Mais au début du traitement la diurèse peut être accrue, les urines sont riches en urée et en potassium, alors que la diurèse qui succède à la décapsulation est une diurèse sodique (Cachera et Barbier 159).

3. *Par le chlorure de sodium.* L'ingestion ou l'injection de solutions salines rétablit l'équilibre hydrique du décapsulé et de l'addisonien (Wilder et col. 1077). La suppression du sel, chez l'animal surrénoprive, soumis à ce traitement supplétif, amène le retour de l'anhydrémie (Wilder).

L'effet du sel pourrait être purement symptomatique, en favorisant la rétention d'eau. Il est à rapprocher de celui, tout aussi favorable, qu'il exerce dans certains états pathologiques avec déshydratation (choléra, chocs).

Ce n'est pas l'eau qui intervient dans l'action des solutions salines. Les animaux privés de surrénales sont déjà en état d'« intoxication aqueuse » (Greene et Rowntree, Rigler 813), l'injection d'eau ne fait que l'accroître, la diurèse augmente et la mort survient, après des convulsions intenses. La toxicité de l'eau disparaît si l'on ajoute du sel.

L'interprétation de ses modifications

Comment concevoir le mécanisme de l'altération de l'équilibre hydrique dans l'insuffisance cortico-surrénale ? La suppression de l'hormone corticale entraînerait, pour beaucoup d'auteurs, une modification du tonus capillaire (Swingle et Pfiffner 960, 971, 972, 973), ou de la perméabilité des capillaires et des cellules (Viale et Bruno 1053, Nilson 710, Ingle, Nilson et Kendall 487, Weslaw et Wroblewski 1070, Annes-Dias 36, Moon 688). Pour Verzar et Laszt (1040) le trouble serait de nature osmotique et dépendrait d'échanges insuffisants, au niveau de l'intestin ou bien entre le sang et les tissus. Enfin on a envisagé un dysfonctionnement rénal (Stahl et col. 919, 920).

Dans l'hypothèse que l'hormone corticale ait un rôle régulateur sur la perméabilité des capillaires, on expliquerait fort bien, après surrénalectomie, la fuite plasmique vers les tissus ou « vasodiaplasmie » de Gradinesco (358) et l'état d'œdème de certains organes (Swingle et col.). L'augmentation de l'eau intracellulaire serait la conséquence de la réduction du taux du sodium extra cellulaire, qui entraîne un abaissement de la pression osmotique (Lavietes 569, Harrisson 391) et la migration de l'eau vers les cellules.

Un tel processus a été admis pour interpréter les variations de l'eau dans des phénomènes de choc observés chez le chien (Darrow et Yannet 230), et réalisés chez le rat par Gilman (329). Après injection intrapéritonéale de glucose, les ions Na passent en grande quantité dans la séreuse d'où on les retire par ponction. On constate que l'eau des liquides extracellulaires, qui ont perdu du sodium, et dont la pression osmotique s'est abaissée, passe dans les cellules et que le volume sanguin diminue.

L'injection de cortine à un animal décapsulé rétablirait la perméabilité capillaire (Varangot) ; il y aurait mobilisation des liquides, avec restauration du volume sanguin (Swingle et col. 970). L'hormone intervient-elle directement sur la paroi capillaire, ou bien neutralise-t-elle les substances toxiques qui peuvent altérer la paroi, ou encore son action s'exerce-t-elle par l'intermédiaire d'une autre glande (Varangot 1024), hypophyse par exemple ? Autant de questions à résoudre. Est-ce bien l'hormone vitale qui est en cause ou une autre hormone, comme le pensent Gradinesco et Santa (360), ce qui est peu probable puisque la désoxycorticostérone, efficace sur la survie, restaure également le volume sanguin.

Si Grollmann a nié l'importance des perturbations de la perméabilité capillaire dans l'insuffisance corticale, nous n'avons pas d'éléments suffisants pour en juger. Nous ferons cependant remarquer que les nombreux travaux qui ont été effectués sur la perméabilité des membranes, ont montré la complexité de la question (Aubel 48 bis). Les migrations de l'eau et des sels ne consistent pas en une simple diffusion. Le rôle des membranes reste capital. Les modifications physiques et chimiques des membranes et des milieux qui les baignent altèrent leur perméabilité. Or, dans l'insuffisance corticosurrénale, la composition chimique du sang et des tissus est fortement troublée, ce qui peut être, en partie, la cause des changements de perméabilité capillaire et cellulaire.

Reste la question du dysfonctionnement rénal évoquée par Stahl (919, 920). La cortine ou le chlo-

rure de sodium rétablirait les fonctions rénales. On peut alors se demander, si le rôle régulateur du cortex, dans l'élimination rénale de l'eau, est direct ou s'il s'exerce par l'intermédiaire de la post-hypophyse ? On se heurte à des faits contradictoires. L'ablation du cortex, comme celle de l'hypophyse, entraîne ordinairement de la polyurie, mais si l'opération est pratiquée sur un chat en état de diabète insipide, on note de l'oligurie (Winter et Ingram 1080). Silvette et Britton (907) ont d'ailleurs opposé dans certaines expériences l'action diurétique du cortex au rôle antidiurétique de la post-hypophyse. L'hormone corticale interviendrait dans la régulation extrarénale de la distribution de l'eau des cellules et des liquides du corps (Swingle et col. 955).

Les modifications de l'équilibre hydrique, qui évoluent parallèlement à l'aggravation des signes cliniques et humoraux, sont-elles la cause ou la conséquence de ces troubles ? Le problème n'est pas résolu.

Pour Swingle et Pfiffner (970, 972), et pour Harrop (393), le cortex surrénal aurait un rôle important dans la régulation du volume du sang circulant et dans les échanges liquides entre le sang, les espaces interstitiels et les tissus. Le passage de l'eau du sang dans les cellules représenterait, pour ces physiologistes, le trouble primitif dans l'insuffisance corticale et la déshydratation qui en résulte serait la cause de la mort.

L'EQUILIBRE CHLORURO-SODIQUE

Ses modifications

Dans le sang. L'animal privé de surrénales présente un abaissement du taux du chlore et du sodium plasmatiques (Baumann et Kurland 73, Harrop et col. 400, Zwemer et Sullivan 1113, 1114, Britton et Silvette 139, 142, Urechia et col. 1022, Loeb 596, Marenzi 641). Le phénomène est d'intensité variable, mais il est admis par tous les physiologistes.

Cependant, le sang d'opossum et de marmotte montre, après décapsulation bilatérale, une augmentation du taux de ces deux éléments (Britton et Silvette 137, 138). Ces auteurs pensent d'ailleurs que les variations du chlorure de sodium sanguin peuvent se manifester dans un sens ou dans l'autre, selon l'alimentation et l'état d'hydratation, puisque l'opossum, privé d'eau et de nourriture, ou de nourriture seulement, présente une diminution du chlore et du sodium du sang (Britton et Silvette 138). Par contre, Loeb et col. (597) font remarquer, que l'opossum et la marmotte présentent des changements aberrants, en raison de leur alimentation et de leurs conditions de vie, et qu'en règle générale le chlorure de sodium sanguin diminue chez tous les animaux surrénoprives.

Chez l'addisonien les variations sont inconstantes (Maranon et Coliazo 633, Decourt et Guillaumin 237). Le plus souvent il y a une diminution légère du chlore et du sodium.

La réduction du taux du sodium est toujours supérieure à celle du chlore, il y a compensation par d'autres anions, bicarbonate en particulier (Loeb 596). Aussi les modifications du chlore ne présentent pas le même intérêt que celle du sodium. On a pu constater de l'hyponatrémie sans hypochlorémie (Plichet 771).

Dans les urines. L'excrétion du chlore et du sodium est augmentée, atteignant le double ou le triple de l'élimination normale (Harrop et col 396, 400, Plichet 771), c'est la « diurèse sodique ». Le bilan du sodium est négatif (Loeb et col. 596).

Chez l'opossum et la marmotte on observe, par contre, une rétention chloruro-sodique (Britton et Silvette 137).

Dans les tissus. Les résultats sont assez contradictoires (Parhon et Cahane 728, Rigler 812, Silvette et Britton 902, 903, 904, Hartman et col. 437), mais, dans l'ensemble, pour la plupart des organes il y a diminution de la teneur en Cl et en Na. Chez l'opossum, on observe une augmentation (Silvette et Britton 905).

En résumé, le plus souvent, *il y a réduction du sodium et du chlore dans le sang et dans les tissus, tandis que l'excrétion de ces deux éléments est accrue.*

Sa restauration

1° *Par les extraits corticaux.* L'injection de doses suffisantes corrige les modifications sangui-

nes du sodium et du chlore des animaux décapsulés: chien et chat (Zwemer et Sullivan 1109, 1115, Harrop 404, Hartmann 415, Thorn et col. 999, Britton et col. 141) ; rat (Marenzi 642). Il en est de même chez l'addisonien : Loeb et col. (600), Thorn et col. (1002). Mais en l'absence d'aliments ou de sel, le taux du Cl Na sanguin peut rester bas (Swingle et col. 956).

Sous l'influence de la cortine l'excrétion urinaire de chlorure de sodium est réduite chez l'animal décapsulé (Harrop 397, Thorn et col. 999, Hartmann et col. 415, 429) ainsi que chez l'homme en état d'insuffisance surrénale (Thorn et col. 1001) (*).

La cessation du traitement entraîne la réapparition du déséquilibre chloruro-sodique.

Sur l'animal ou sur l'homme normal (Harrop et Thorn 404, Thorn, Garbutt et Hitchcock 1001, 1002, Hartman et col. 428), les préparations de cortex surrénal provoquent également une rétention du sodium. L'œstradiol, la progestérone, l'androstérone et la testostérone ont la même action (Thorn et Harrop 1005, Kendall 513).

2° *Par la désoxycorticostérone.* Chez l'addisonien, elle fait remonter le taux du sodium et du chlore sanguin (Plichet, Donzelot et col. 245) et amène une rétention de sodium (Ferrebee et col. 269. Donzelot et col. 245), plus marquée que la corticostérone (Thorn, Engel et Eisenberg 999). Il y aurait

(*) Toutefois, chez l'opossum, l'élimination urinaire de sel augmente, sous l'influence des extraits (Silvette et Britton 906).

d'ailleurs dissociation des effets sur les éliminations de sodium et de chlore, cette dernière diminue moins que celle du sodium (Donzelot, Fiessinger 290).

3° *Par le chlorure de sodium.* Il y a relèvement de la teneur en chlorure de sodium du sang des animaux décapsulés : Britton et col. (141), Harrop (401), Allers (25), Sandberg, Perla et Holly (851), et de l'addisonien : Loeb, Junet et Martin (503), Plichet, Maranon (635, 636), De Gennes (323).

Inversement la réduction du sel dans l'alimentation est très mal supportée par l'animal privé de surrénales et par l'addisonien : Loeb (600), Harrop (400), Maranon et Collazo (637). Le taux du sodium sanguin diminue encore (Loeb).

Il y a intérêt à associer, au chlorure de sodium, du bicarbonate ou du citrate de soude (Allers 25), afin d'assurer une prédominance de l'ion sodium sur l'ion chlore. On évite ainsi un abaissement de la réserve alcaline (Harrop 400, 401, Kendall 512, Wilder 1077).

L'interprétation du déséquilibre chloruro-sodique

1° *Est-ce un trouble primitif?* Pour Loeb l'abaissement du taux du chlorure de sodium dans le sang et son excrétion urinaire accrue, ont une action prépondérante dans l'insuffisance cortico-surrénale.

Loeb, Atchley et Stahl (600) ont insisté sur le rôle du chlore et du sodium dans le maintien des

rapports osmotiques normaux. Si le sodium est éliminé en quantité exagérée, ce n'est pas la déshydratation qui peut l'expliquer, puisque, par les urines, la perte en sodium est supérieure à la perte en eau. Au contraire, la concentration du sang serait la conséquence de l'excrétion exagérée de sel, ainsi que les expériences de GILMAN semblent l'établir.

HARROP (397) pense que l'augmentation du potassium plasmatique est due à un ralentissement des échanges osmotiques à la suite de l'élimination exagérée du sodium.

Pour ces auteurs, l'hormone cortico-surrénale assurerait la régulation de la teneur en sodium et en eau, du sang et des tissus, par son influence sur l'excrétion rénale de ces substances (LOEB, ATCHLEY et col. 596). Une excrétion exagérée de sodium aurait pour but de neutraliser les substances acides du sang et de favoriser leur élimination.

2° *Est-ce un trouble secondaire ?* SWINGLE et PFIFFNER (973), qui tiennent pour essentiel le déséquilibre hydrique, considèrent les variations du sodium comme secondaires. Leurs arguments sont les suivants. D'une part la réduction du sodium plasmatique est inconstante D'autre part une sévère insuffisance surrénale, avec hémoconcentration et troubles circulatoires, peut être constatée en l'absence de changement notable des taux de Na, de Cl et de K (SWINGLE et col. 956). Enfin lorsqu'on injecte des extraits corticaux, il y a d'abord une baisse du sodium parce que la réhydratation est la première manifestation de la restauration sanguine (SWINGLE et

Pfiffner 953). Cette redistribution des liquides entraîne une redistribution des électrolytes.

Pour les physiologistes qui considèrent comme primordial le déséquilibre potassique (Kendall et col. 517, Zwemer 1110, 1114), l'excrétion du sodium est la conséquence de la rétension potassique.

Jimenez-Diaz (497) envisage, comme trouble primitif de l'insuffisance cortico-surrénale, une altération de la fonction rénale. Il y a diminution de la réserve alcaline et de l'ammoniurie. Le rein étant incapable de produire assez d'ammoniaque pour neutraliser les substances acides du sang, c'est le sodium qui vient jouer un rôle compensateur.

Des troubles de l'activité rénale ont été signalés par Rosenow et Harrop, par Widenhorn et Weinstein. Rigler (812), sur des souris surrénalectomisées, et Rossier, sur un addisonien, ont constaté une diminution du pouvoir d'élimination de l'eau. L'altération rénale pourrait entraîner un trouble de résorption du chlorure de sodium.

Enfin les troubles de l'absorption intestinale de diverses substances peuvent, dans une certaine mesure, influer sur l'équilibre hydro-minéral (Laszt et Verzar 563). Nous reviendrons sur ce point, à propos du métabolisme des glucides.

3° *Est-il la cause des accidents de l'insuffisance cortico-surrénale ?* Loeb voit une preuve de l'effet nocif de la perte de sodium dans l'amélioration rapide des symptômes cliniques et humoraux par l'offre de sel, tandis que l'eau aggrave l'insuffisance.

Si l'opossum et la marmotte se comportent de façon aberrante c'est en raison de leurs conditions de vie, et de l'existence d'un cycle endocrinien très net (Loeb, Atchley, Benedict 596). D'ailleurs le sel a une action favorable sur la survie de ces derniers animaux. Mais comment expliquer que, sans diminution du sodium sanguin, ils présentent néanmoins les troubles habituels de l'insuffisance cortico-surrénale si ces derniers sont conditionnés par le déficit sodique.

Malato (625, 626) a rapproché les lésions hémorragiques gastro-intestinales des rats en état de chloropénie et celles des mêmes animaux décapsulés, et il attribue les unes et les autres au déficit de sel.

Par ailleurs, divers expérimentateurs (Swingle, Pfiffner 956, 958, Britton et Silvette 135) ont constaté qu'un niveau assez bas du chlorure de sodium sanguin, inférieur à celui des opérés non traités, est bien supporté par des animaux décapsulés recevant de la cortine. A la période terminale chez le chien et chez l'homme (Maranon et Collazo 633) la chute de sodium n'est pas toujours très nette. Enfin dans certaines néphrites, avec régime sans sel, on a constaté une diminution notable du chlorure de sodium sérique, sans troubles importants. Il ne semble donc pas que le déficit en chlorure de sodium, du sang et des tissus, puisse être la cause des troubles de l'insuffisance corticale. Mais cela n'exclut pas l'hypothèse que le cortex peut jouer un rôle dans les échanges chloruro-sodiques de l'organisme.

L'EQUILIBRE POTASSIQUE

Ses modifications

1° *L'hyperkaliémie.* Observée constamment après décapsulation bilatérale, sauf quelques cas exceptionnels (Zwemer et Truskowski 1117), l'hyperkaliémie paraît être l'un des troubles humoraux les plus nets de l'insuffisance cortico-surrénale. Elle est progressive et son degré est en relation avec la gravité de l'état de l'opéré.

Au cours de la maladie d'Addison, l'hyperkaliémie est fréquente (Urechia et col. 1021, Maranon et Collazo 633, etc.) ; souvent modérée (0 gr. 30 par litre), elle s'accroît au moment des crises (Annes-Dias 36). Mais ce ne serait pas une modification constante (Decourt et Guillaumin 237).

2° *La rétention potassique.* L'excrétion urinaire du potassium est réduite chez le rat décapsulé (Marenzi 642), et chez l'addisonien (Junet et Martin 503). Il y a également abaissement du taux du potassium des fèces (Marenzi 642). Le bilan potassique est positif.

3° *La diminution du potassium tissulaire.* Le taux du potassium baisse dans divers tissus : muscles (Sugimoto 941, Zwemer et Truskowski 1117, Urechia et col. 1021, 1023, Marenzi 641, Marenzi et Fustinoni 644), cœur (Ibid), foie, rein, rate, système nerveux central et périphérique (Urechia et col. 1021, Marenzi 644).

En réalité c'est une diminution relative, car la teneur en eau des tissus est accrue, et lorsqu'on exprime la teneur en potassium par rapport au poids sec, il y a augmentation (Zwemer et Truskowski 1117, 1118):

Un accroissement du potassium musculaire, a été signalé par Margitay et col. (649), par Harrison et Darrow (391).

Sa restauration

a) *Par les extraits corticaux.* Sous leur influence la kaliémie redevient normale chez l'animal décapsulé (Zwemer 1109, Harrop et col. 396, Nilson 710, Marenzi 642). Pour l'addisonien le retour au taux normal n'est réalisé qu'après quelques mois de traitement (Annes-Dias 36, Plichet 771).

L'action sur le potassium tissulaire serait inconstante (Urechia et col. 1023), mais elle a été peu étudiée. Par contre, après injection d'extraits corticaux, une diurèse potassique se manifeste chez l'animal décapsulé (Harrop 396, 397, Marenzi 642). Le potassium des fèces augmente aussi (Marenzi).

La même diurèse potassique apparaît d'ailleurs chez le chien ou le rat normal traité par la cortine : Harrop, Thorn et col. 999, Hartmann, Lewis et Toby 428, Kendall 516). Il en est de même pour l'homme normal (Thorn et col. 995, 1001). Corrélativement, on observerait de l'hypokaliémie (Zwemer et Truskowski 1117).

b) *Par la désoxycorticostérone.* Elle abaisse la kaliémie de l'addisonien (Dryerre 247, De Gennes et col. 323), et peut même entraîner de l'hypo-

kaliémie (Thorn 1000). Elle provoque une diurèse potassique chez le chien normal (Thorn 999).

c) *Par le chlorure de sodium.* L'influence du régime hypersalé sur l'équilibre potassique a été peu étudiée. On a signalé une diminution de la kaliémie (Allers 25, Nilson 710) et une augmentation du potassium tissulaire, chez le chien décapsulé. L'excrétion potassique serait légèrement accrue (Sandberg et col. 851). Pour Kendall (516), les injections de sel sont équivalentes à celles de cortine, à l'égard de l'excrétion du potassium.

d) *Par le régime hypopotassique.* Ordinairement combiné au régime hypersalé, son action sur le déséquilibre potassique est peu connue.

Action physiologique des sels de potassium

a) *Sur l'animal normal.* L'injection de doses moyennes de sels de potassium est bien tolérée par le chat (Zwemer et Truskowski 1118), le chien et le rat (Marenzi 640, 643). On constate une rétention potassique, avec oligurie, et une hyperkaliémie temporaire.

Des doses subléthales, administrées par voie intraveineuse ou intracardiaque, provoquent, sur le chat, des phénomènes d'intoxication qui rappellent ceux de l'insuffisance cortico-surrénale, en particulier anorexie et asthénie musculaire intense (Zwemer et Truskowski 1117). Avec des doses moins fortes, mais répétées, la kaliémie augmente, atteint

0 gr. 30 par litre, et les signes habituels de l'insuffisance cortico-surrénale apparaissent également (Zwemer et Truskowski).

b) *Sur l'animal surrénoprive.* L'injection de sels de potassium est très nocive pour les animaux décapsulés. Les signes cliniques et humoraux s'aggravent (Zwemer et Truskowski 1117, Allers et col. 26, Cleghorn et Mac Vicar 200, Nilson 710), en particulier l'élimination d'eau et de potassium (Marenzi 643) diminue, tandis que celle du sodium s'accroît (Annes-Dias). Le potassium plasmatique et tissulaire s'élève (Marenzi 643).

La sensibilité au potassium, des animaux décapsulés, est établie par l'étude des courbes de tolérance pour cet ion. Alors que des rats normaux tolèrent, en injection intraveineuse, 15 mgr. de potassium par kilog., avec accroissement maximum de la kaliémie en 2 minutes et retour à la normale en 10 à 15 minutes, les rats décapsulés sont tués par cette dose. Mais ils supportent 10 mgr. ; on note alors une augmentation en 2 minutes, plus forte que chez le rat normal, et le retour au taux primitif est plus lent ; il en est de même pour le chien et le chat (Marenzi 640, Truskowski et Zwemer 1019). L'injection d'extrait cortical rétablit la tolérance, (Zwemer et Truskowski 1117).

c) *Sur l'homme.* L'homme normal peut supporter, sans troubles cliniques ou humoraux, 5 à 8 gr. de potassium par jour. Une dose de 4 gr. déclenche une crise chez l'addisonien, tandis qu'une dose de 1 gr. 60 provoque seulement une légère aggravation des symptômes (Wilder 1077, Zwemer et Trus-

KOWSKI 1117). Avec 60 mgr. par kilog. on observe un accroissement temporaire de la kaliémie, avec restauration en 90 minutes pour l'homme normal. L'addisonien qui reçoit 20 mgr. par kilog. présente une augmentation plus forte et un retour plus lent au taux antérieur (ZWEMER et TRUSKOWSKI 1118). On pourrait, à l'aide de cette épreuve, diagnostiquer l'insuffisance cortico-surrénale.

L'interprétation du déséquilibre potassique

A. *Il serait le trouble primitif de l'insuffisance corticale.* Cette hypothèse, soutenue surtout par KENDALL et ses collaborateurs de la clinique MAYO (Rochester), a fait de grands progrès dans ces dernières années (ZWEMER, SULLIVAN et TRUSKOWSKI 1110, 1114, 1117, MARENZI 640, JUNET et MARTIN 503). Les arguments présentés sont nombreux. Les modifications du potassium, après décapsulation, apparaissent plus constantes que celles du sodium et du sucre (NILSON). WINTER GROSS et INGRAM (1080) ont remarqué que l'ablation des surrénales d'un chat, avec diabète insipide par lésion hypothalamique, provoquait une augmentation du potassium sérique sans diminution constante et marquée du Na et du Cl.

La toxicité du potassium pour le muscle et pour le cœur est classique. Des doses élevées de potassium provoquent, sur des chats normaux, des troubles rappelant ceux de l'insuffisance corticale (ZWEMER et TRUSKOWSKI 1117). Le potassium aggrave l'état

des insuffisants surrénaux, et peut provoquer des crises. Il entraîne une excrétion exagérée de sodium. Une alimentation trop riche en potassium empêche les effets thérapeutiques des extraits corticaux (Annes-Dias).

De plus l'hormone corticale a pour l'animal normal une action protectrice contre l'effet nocif du potassium (Zwemer et Truskowski, Junet et Martin 503) ; elle ramène à la normale la tolérance des décapsulés pour cet ion (Marenzi 640). Elle en corrige les modifications sanguines et tissulaires. Elle en favorise l'excrétion (Wilder, Kendall et col. 1077). Elle fait diminuer la kaliémie des animaux normaux (Zwemer et Truskowski 1118).

Les variations du sodium seraient alors secondaires. En l'absence de cortex, le potassium chasse le sodium du sang et de l'organisme. La rétention potassique entraîne un trouble de l'équilibre entre cet ion et le sodium, avec déplacement de l'eau du plasma et des espaces extracellulaires vers les cellules (Harrop 393).

Des relations, établies récemment, entre le potassium et le métabolisme des hydrates de carbone, sont venues renforcer la théorie des physiologistes américains (Kendall et col. 516). Le potassium en excès empêche en effet l'accumulation du glycogène dans le foie et dans le muscle (Silvette, Britton et Kline 908) (*). C'est en agissant sur le métabolisme du potassium que le cortex règle celui des hydrates de carbone (Kendall 516).

(*) Mais il provoque alors de l'hyperglycémie (Kendall 116).

Le cortex surrénal interviendrait dans la régulation du potassium. Il en réglerait normalement les échanges entre le plasma et les tissus; il en assurerait la fixation dans les tissus et tiendrait sous sa dépendance l'excrétion rénale de cet ion (Marenzi 640). Mais où se ferait cette régulation : dans les tissus ou au niveau des reins ? Est-ce une modification de la perméabilité des membranes des cellules et des capillaires qui explique un déséquilibre entre le plasma et les tissus, comme le pensent Zwemer et Truskowski (1118), Nilson (710), Ingle, Nilson et Kendall (486) ? Ou bien est-ce un trouble de la résorption rénale ? Le problème est à résoudre.

B. *Mais n'est-ce pas un trouble secondaire ?* L'étude des échanges hydro-minéraux, chez un sujet normal ou décapsulé, montre une interdépendance, un balancement entre le sodium et le potassium. Lorsque, dans un milieu, un des ions augmente l'autre diminue et inversement. L'administration de sodium provoque une diurèse potassique, et les injections de potassium entraînent une diurèse sodique, aussi bien chez l'animal sain (Harrop 393, 394) que chez l'animal décapsulé.

L'hormone corticale n'interviendrait-elle pas dans la régulation de ces deux ions, comme le pensent Harrison et Darrow (391), Harrop et col. (396), ou, plus généralement, dans l'équilibre hydrominéral de l'organisme. Des modifications de perméabilité des membranes, ou une altération rénale, pourraient être la cause initiale du déséquilibre (Nilson 710, Ingle, Nilson et Kendall 486) (*).

(*) Un système sympathico-adrénalino-hépatique jouerait un rôle important dans le métabolisme du potassium (Houssay et col. 471).

Pour Loeb, les modifications de l'équilibre sodique seraient primitives et entraîneraient un trouble des échanges potassiques.

C. *Rôle du déséquilibre potassique dans la pathogénie de l'insuffisance cortico-surrénale.* Les expériences de Zwemer et Truskowski que nous avons rapportées, ont permis de réaliser, par injections de sels de potassium, un syndrome simulant l'insuffisance cortico-surrénale (anorexie et asthénie). Nicholson et Soffer (709) attribuent l'arythmie cardiaque des chiens surrénalectomisés à l'augmentation de la kaliémie. Urechia et Benetato (1021) voient dans la diminution du potassium musculaire l'origine de l'asthénie.

Ainsi les modifications des échanges potassiques peuvent être la cause de certains troubles organiques de l'insuffisance corticale (Zwemer 1110, Kendall 516), à moins que les animaux ne soient adaptés à un accroissement de la kaliémie (Kendall et Ingle 514).

PHOSPHORE, CALCIUM, MAGNESIUM

Le métabolisme du phosphore paraît influencé par le cortex surrénal. Après décapsulation, les phosphates minéraux du sang et des muscles augmentent (Stuber et Lang 940, Kendall 516) tandis que le phosphagène musculaire diminue. Les troubles de la phosphorylation sont à la base des théories de Verzar et seraient conditionnés par l'absence de cortex. La cortine n'a aucune action sur le phospho-

re des sujets normaux (THORN et col. 1002, HARROP et WEINSTEIN 405), tandis que le sel accroît l'élimination urinaire du phosphore chez le rat décapsulé (SANDBERG et col. 851). Les relations entre le phosphore et le cortex surrénal sont encore obscures. Mais il y a un certain parallélisme dans les variations de concentration de l'ion phosphorique et du potassium (KENDALL 516) (*).

La participation du cortex surrénal au *métabolisme du calcium* paraît complexe. Peut-être agirait-il sur les parathyroïdes, par l'intermédiaire de l'hypophyse (BENARD 75). La calcémie est faiblement augmentée dans l'insuffisance corticale ; elle est abaissée par l'injection de cortine tandis que le sel est sans action (SANDBERG). La décalcification du squelette a été observée dans l'insuffisance surrénale.

Enfin pour *le magnésium* on sait encore trop peu de chose, sur l'intervention des glandes endocrines dans sa régulation, pour qu'on puisse en parler, à propos de la cortico-surrénale.

LE METABOLISME DES GLUCIDES

Ses modifications

a) *L'hypoglycémie* est fréquente chez l'animal surrénoprive. Elle serait même un élément capital

(*) La méthode de l'appétit et du choix alimentaire a permis à RICHTER et ECKERT (809) de montrer que les surrénales doivent intervenir non seulement dans le métabolisme du sodium, mais encore dans celui d'autres électrolytes chlore, phosphate, etc.

pour Britton, Silvette et col. Cependant Loeb (594) ne l'a pas toujours observée dans ses expériences. D'après Leloir (571), qui a beaucoup étudié la question, elle peut manquer. C'est aussi l'opinion de Zwemer et Sullivan (1114), de Catan, Houssay et Mazzocco (184), de Parkins, Hays et Swingle (740) (*). De telle sorte qu'on ne peut considérer l'abaissement du taux du sucre sanguin, comme un signe constant de l'insuffisance cortico-surrénale.

La chute de la glycémie, observée précocement par Pico-Estrada (767), serait plutôt tardive (Leloir 571, Swingle 950). Elle paraît plus importante à la phase terminale (Leloir 571, Zwemer et Sullivan 1114), atteignant souvent 40 et 50 % (Britton et col. 140, 141), degré qui n'est rencontré dans aucune intoxication ou maladie (Britton 124). Chez l'opossum (Britton et Silvette 137) et chez le singe (Britton et col. 142) on observe même des crises hypoglycémiques.

Ce n'est pas l'opération qui peut entraîner une telle réduction. Après pancréatectomie, hépatectomie, néphrectomie ou opérations combinées elle n'est jamais aussi importante (Britton et Silvette 125, 133).

L'hypoglycémie est fréquente chez l'addisonien (Zwemer et Sullivan 1113, Plichet 771), mais elle est d'intensité très variable, parfois faible au moment des crises (Harrop et col. 407, Rowntree 842).

(*) Chez le rat et le lapin décapsulés, elle est quelquefois transitoire ou nulle, mais c'est en raison de l'existence de surrénales accessoires (Wyman et Suden 1097, Leloir 571, Marenzi 641).

b) *La diminution des réserves hydrocarbonées.* Après décapsulation *le glycocène hépatique* baisse fortement (85 % : Britton et col. 140, 141, 142 Leloir 571, · Thaddea 984), même chez l'opossum (Britton 137, 138). Il peut disparaître complètement (Leloir).

Le glycogène musculaire est aussi diminué (Viale et col. 1054), mais moins que celui du foie (Britton et Silvette 140, 141). Après fatigue, sa resynthèse est lente, même si l'on injecte du glucose (Leloir et col. 571). L'excitation faradique du gastrocnémien de cobaye décapsulé entraîne une perte de glycogène, plus importante que pour l'animal normal (Aron 44).

Le glycogène cardiaque est nettement réduit (75 % : Britton et Silvette 141).

Les troubles de la fonction glycogénique suivraient l'ordre suivant : diminution du glycogène hépatique, puis formation lente de glycogène musculaire après injection de glucose, plus tard la récupération du glycogène musculaire, après fatigue, devient imparfaite, et finalement la glycémie baisse (Leloir 571).

c) *Les troubles de la résorption intestinale du glucose.* Lorsqu'on fait absorber, à des rats ou à des lapins décapsulés, du glucose, en solution hypertonique, on constate une diarrhée profuse avec élimination intestinale exagérée de sels de sodium, de l'anhydrémie et finalement la mort survient en quelques heures (Verzar et Laszt 1045, Leloir 571, Althausen, Anderson et col. 29). C'est la « zuckertod » (Laves 568).

Ces troubles sont dus à la disparition de l'absorption sélective du glucose. Alors que l'intestin du rat normal absorbe le glucose beaucoup plus rapidement que les autres sucres, l'intestin des rats décapsulés ne l'absorbe plus électivement et même moins rapidement que le xylose (Verzar 1040). De plus l'absorption de tous les sucres serait réduite (Verzar).

d) *L'hypersensibilité à l'insuline.* L'animal surrénoprive fait une hypoglycémie importante après injection d'insuline ; le retour à la normale est très lent (Sandberg 851, Hallion et Gayet 386).

Sa restauration

1° *Par les extraits corticaux.* Ils relèvent la glycémie des animaux décapsulés : Zwemer et Sullivan (1113), Britton et Silvette (125, 132, 133, 134), Regnier et Simonnet (787), Leloir (571), plus nettement que l'adrénaline (Thaddea 984, Britton 132).

Chez l'addisonien, le retour à la normale demanderait 6 à 18 mois (Plichet 771) ; Harrop et Weinstein (407) n'ont vu aucune action, Thaddea (985) une influence faible.

Chez les animaux surrénoprives, l'hormone corticale rétablit le taux du glycogène hépatique (Britton et Silvette 132, 134, Thaddea 984, De Flora 298) et musculaire (Britton et Silvette 134) et permet la resynthèse du glycogène musculaire, après fatigue (Leloir).

Les troubles de résorption du glucose n'apparaissent pas si, une heure avant l'offre de sucre, on injecte de la cortine (Verzar et Laszt 1045). Sur cette observation est fondé un test de titrage des principes cortico-surrénaux.

L'action hyperglycémiante des extraits corticaux est admise par beaucoup d'auteurs, mais elle est niée par Harrop et Weinstein (405). Elle se manifesterait cependant sur l'animal normal, si la dose est suffisante et sur les jeunes en particulier : Britton et Silvette (131, 133), Zwemer et Sullivan (1116), Leloir (571), Riddle et Dotti (810), Battistini (67), Regnier et Simonnet (787), Thaddea (984). Pour Zunz et La Barre (1105), elle s'expliquerait, en partie, par un accroissement de l'adrénalino-sécrétion, en partie seulement car elle est encore observée après ligature des veines surrénales, mais il peut y avoir stimulation par la cortico-stimuline (*). On pourrait encore envisager soit une action sur la glycogénolyse hépatique ou musculaire, soit une influence sur la sécrétion d'insuline, ce qui paraît douteux (Regnier et Simonnet).

2° *Par la désoxycorticostérone.* Peu efficace ou même sans action sur l'hypoglycémie des animaux surrénoprives, elle aurait chez l'addisonien une action nulle ou retardée (Thorn 1000, Ferrebee 269, Mac Cullagh et col. 614). Il y a donc une différen-

(*) Medvedeva (670 à 674), a isolé du cortex surrénal un principe hypoglycémiant, la *corticaline* qui favorise la resynthèse du glycogène hépatique et musculaire pendant le travail et surtout pendant le repos. C'est l'hormone du repos. Par injection à des sujets décapsulés elle rétablit le glycogène des muscles et du foie.

ce assez nette dans l'action de cette substance et dans celle des extraits.

3° *Par le chlorure de sodium.* Le sel peut restaurer la glycémie des décapsulés (ALLERS 25, HARROP et SOFFER 401, ALTHAUSEN 29).

L'intervention de la cortico-surrénale

On ne pouvait manquer d'attribuer l'hypoglycémie consécutive à la décapsulation à un déficit médullaire, étant donnée l'action hyperglycémiante classique de l'adrénaline (*). L'inefficacité ou le peu d'effet des extraits corticaux sur la glycémie de l'addisonien était un autre argument. Mais l'ablation de la partie centrale des surrénales (BRITTON et SILVETTE 133), l'évidement médullaire ou l'énervation des surrénales n'apporte aucun trouble du sucre sanguin (HALLION et GAYET 386), ou seulement des troubles transitoires (LELOIR 571). Par ailleurs l'adrénaline ne corrige pas l'hypoglycémie de l'animal surrénoprive (BRITTON, SILVETTE et KLINE 141) tandis que la cortine a une action hyperglycémiante, non seulement sur l'animal décapsulé, mais encore sur l'animal sain. Dans ce dernier cas on peut faire intervenir, en partie tout au moins, une action particulière sur l'adrénalino-sécrétion (ZUNZ et LA BARRE).

(*) D'ailleurs l'hyperglycémie adrénalinique s'accompagne d'une augmentation du glycogène musculaire, mais d'une diminution du glycogène hépatique (BRITTON et SILVETTE 132).

Inversement on a signalé de l'hyperglycémie et parfois de la glycosurie dans certains cas d'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale.

Si l'hypoglycémie de l'addisonien est, pour une certaine part, le résultat d'une altération du tissu chromaffine (Harrop 407), il semble bien qu'on ne peut dénier au déficit cortical un rôle dans l'hypoglycémie consécutive à la surrénalectomie bilatérale (Zwemer et Sullivan 1116). Mais ce rôle n'est peut être qu'indirect, la conséquence, par exemple, des modifications importantes du métabolisme des hydrates de carbone.

En faveur du rôle du cortex surrénal, dans le métabolisme des glucides, nous citerons encore les expériences de décapsulation d'animaux pancréatectomisés, qui provoquent une diminution de la glycosurie (Houssay et Biassoti 464, Long et Luckens 607, 608), donc une amélioration du diabète. D'autre part l'injection de cortine aggrave le diabète expérimental du chien (Leloir 571) et peut faire apparaître la glycosurie (Kendall 512). Il est vrai que l'effet de la décapsulation serait inconstant (Hallion et Gayet 386), souvent nul (Leloir 571) et que le sel aggrave aussi le diabète du chien (Luckens et Dohain). Mais le sel n'agit que sur la glycémie (Allers et Kendall 25, 26).

Le rôle de la cortico-surrénale dans le métabolisme des glucides, pourrait se manifester par l'intermédiaire de l'hypophyse (Houssay 462, Russell 849), à moins que l'hypophyse n'agisse par la sur-

rénale (Long 607). C'est encore le domaine des hypothèses (*).

La théorie de Verzar est intéressante pour expliquer les troubles de la résorption intestinale des sucres et la diminution des réserves hydrocarbonées. Chez l'animal décapsulé, outre la suppression de l'absorption sélective du glucose (Verzar et col. 1027, 1040, 1047), la résorption de tous les sucres serait réduite, par défaut de phosphorylation, processus nécessaire à leur passage dans la muqueuse intestinale (**). De fait l'ingestion de glucose est mal tolérée par l'animal surrénalectomisé (Verzar 1045, Laszt et Verzar 563), tandis que l'acide hexose phosphorique est bien supporté (Laves 568). La cortine permet l'utilisation normale du glucose (Verzar). D'ailleurs la diminution du phosphagène musculaire (phosphocréatinine), ou du lactacidogène, autre résultat des troubles de la phosphorylation, peut expliquer un ralentissement dans la resynthèse du glycogène. Enfin, dans les tissus, l'utilisation des sucres, liée à leur phosphorylation, serait également troublée. Quant à la vitamine B 2, nécessaire à la dégradation des glucides, elle se formerait en quantité insuffisante, par défaut de phosphorylation de la lactoflavine alimentaire.

(*) La diminution des réserves hydrocarbonées pourrait être due à l'état d'intoxication des décapsulés (Parkins, Hays et Swingle 740).

L'hormone corticale serait nécessaire à la transformation des albumines en glucides (Evans 265).

(**) C'est par comparaison avec l'intoxication par l'acide monoiodacétique, qui annihile les processus de phosphorylation et qui amène des troubles de résorption intestinale des sucres, que Verzar, a énoncé sa théorie de l'insuffisance corticale.

Par ce mécanisme, le ralentissement ou l'arrêt des processus de phosphorylation, conséquence du déficit cortical, jouerait selon l'école suisse un rôle important dans les troubles du métabolisme glucidique (*). Quant à la participation de ces modifications dans la pathogénie de l'insuffisance cortico-surrénale, nous l'envisagerons à propos des hypothèses sur les fonctions de la cortico-surrénale.

LE METABOLISME DES LIPIDES

Les cellules du cortex surrénal, ou du corps interrénal des Sélaciens, renferment des granulations graisseuses ou lipoïdiques (Bernard et Bigart 78, Mulon 701), qui ont fait donner aux cellules de la zone fasciculée, dans lesquelles elles sont très abondantes, le nom de spongiocytes (Guieysse 380). Les chimistes ont vérifié l'exceptionnelle richesse en lipoïdes de la cortico-surrénale (Biedl 82) parmi lesquels le cholestérol prédomine (Aschoff 45, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut 193).

CORTEX-SURRENAL ET GLYCERIDES

En ce qui concerne les glycérides du sang, on a des renseignements contradictoires, d'une part di-

(*) Deuel, Hallman, Murray et Samuels ont constaté que des rats décapsulés, maintenus en bon état, par une thérapeutique salée, ne présentent pas de différence sensible dans l'absorption du glucose et dans le dépôt de glycogène dans le foie. Ils reprochent aux auteurs suisses d'opérer sur des animaux parvenus à un stade avancé d'insuffisance, pour lequel la déficience dans l'absorption du glucose serait due au trouble du métabolisme des sels.

minution des acides gras chez le chat décapsulé (YEAKEL et BLANCHARD 1103), d'autre part chute de la lipémie (jusqu'à 24,5 %) après administration de cortine à l'homme et au chien (REISS et col. 804).

Les travaux de VERZAR et de son école ont montré l'existence de troubles de la résorption intestinale des graisses, chez les animaux surrénalectomisés. Ils sont analogues à ceux que l'on observe dans l'intoxication iodo-acétique (VERZAR 1028) (*) ou après injection de phloridzine (VERZAR et LASZT 1037, 1038). Ils seraient dus à l'absence de phosphorylation des graisses, transformation nécessaire à leur absorption (VERZAR et LASZT 1028, 1037).

La cortine (LASZT et VERZAR 560) rétablit la résorption normale des graisses, chez l'animal privé de surrénales.

Ces remarques montreraient le rôle du cortex surrénal dans le contrôle de l'absorption intestinale des graisses (VERZAR). En l'absence de cortex, on rencontre dans la muqueuse intestinale des acides gras libres (VERZAR et JECKER 1035) qui ne sont plus transformés en phosphatides, puis en graisses neutres (VERZAR et LASZT 1028), avant de passer dans le système lymphatique.

L'hormone corticale interviendrait aussi dans la mobilisation des graisses de réserve (VERZAR et col. 559). Chez un animal en état d'insuffisance surrénale, l'intoxication phosphorée (VERZAR et LASZT

(*) Récemment GIROUD et ses col. (339) ont constaté, après intoxication iodoacétique du cobaye, une réduction du taux de l'hormone corticale dans le cortex surrénal et dans l'intestin.

1044) ne modifie pas la teneur en graisse du foie. La cortine rétablit la mobilisation des graisses (Verzar et Laszt 1041) et favorise leur accumulation dans les tissus (Hewer 446, Reiss 804). On peut en rapprocher l'adiposité particulière que l'on observe dans les cas d'interrénalisme chez l'homme (Gradinesco 357). In vitro la lipolyse est inhibée par la cortine (Gradinesco).

Ainsi le rôle du cortex, dans le métabolisme des glycérides, paraît identique à celui qu'il joue dans le métabolisme des glucides. Au cours de l'avitaminose C, l'absorption des graisses est troublée, par suite de la diminution de la sécrétion cortico-surrénale (Giroud et col. 340).

Les relations entre les surrénales et la production des corps cétogènes sont encore obscures. Il y aurait augmentation du taux des composés cétoniques du sang, après décapsulation totale, ainsi que chez l'addisonien (Mac Kay et col. 616, Maranon 633, Thaddea 990) et réduction de la cétonurie (Mirsky 685). En retour, les extraits corticaux augmenteraient l'excrétion des composés cétoniques, dans le jeûne et dans l'insuffisance corticale expérimentale ou clinique (Thaddea et Kuhn 990). Ils diminueraient l'acidose, au même titre que le sel (Maranon et col. 635).

CORTEX SURRENAL ET PHOSPHOLIPIDES

La présence de lipides phosphorés, lécithines en particulier, dans les capsules surrénales n'est pas

une notion récente. Bernard, Bigart et Labbe (80), puis Mayer, Mulon et Schaeffer (668), s'étaient efforcés de les mettre en évidence. Il était difficile de séparer les lipides phosphorés des lipides totaux avant les travaux de Mayer et Schaeffer sur le phosphore lipidique. Du point de vue quantitatif cette partie représenterait, dans les surrénales, presque la moitié du phosphore total (Javillier, Allaire et Hinglais 496) ou même plus (Manceau 627 bis).

Revol (806) a constaté que ce phosphore lipidique, bien que non caractérisé histo-chimiquement, existe dans la médullaire, en proportion un peu inférieure 3 gr. 56 à 4 gr. 75 de $P_2 O_5$ par Kg. de substance fraîche) à celle que l'on trouve dans la corticale (4 gr. 10 à 5 gr. 06 par Kg.).

L'isolement des lipides phosphorés du cortex surrénal n'est pas encore résolu de façon complète. On a entrevu une céphaline et une lécithine (O. Connor 204, Wagner 1066).

Les variations des phospholipides surrénaux ne semblent pas avoir été étudiées spécialement ; dans le sang, les résultats sont contradictoires : augmentation des lécithines après surrénalectomie, chez le chien (Viale et Bruno 1053) ; mais Yeakel et Blanchard (1103) ont constaté une diminution des phosphatides.

CORTEX SURRENAL ET CHOLESTEROL

Le cholestérol surrénal

SON TAUX. Les travaux de Chauffart, de Grigaut et de Guy Laroche (193, 194) ont établi

que la surrénale était, chez l'homme, l'organe le plus riche en cholestérol (36,55 à 54,3 pour 1.000 de substance fraîche). Les surrénales de cobaye (60 pour 1.000), de chat (50 pour 1.000) et de cheval (Revol), sont comparables à celles de l'homme, tandis que celles des ruminants ne renferment que 4 à 5 gr. pour 1.000 de cholestérol (Babes et Jonesco 52 ter, Woodhouse 1088, Leulier et Revol 581, Revol).

Le cholestérol existe dans la médullaire aussi bien que dans la corticale. Mais, sauf chez les ruminants, il serait plus abondant dans cette dernière partie, où on peut le localiser dans la zone réticulée et dans les couches internes de la fasciculée (Revol 806). Histologiquement, il est difficile, sinon impossible, de déceler le cholestérol dans la médullaire (Leulier et Revol 581), sauf dans des cas pathologiques ou dans le cas d'îlots corticaux aberrants (Ciaccio 195, Babes 52 bis).

Le taux du cholestérol libre serait assez constant chez les divers animaux (Revol 806). L'élément variable étant le cholestérol éthérifié ; faible chez les ruminants, il peut atteindre 80 à 90 % du cholestérol total, chez les autres mammifères.

SES VARIATIONS. Quelques facteurs physiologiques peuvent modifier la teneur des surrénales en cholestérol (Revol 806). Mais les variations pathologiques sont plus importantes, de 2 à 97 p. 1.000 chez l'homme (Guy Laroche 551, Grigaut 367). Elles s'accompagnent souvent de variations parallèles du cholestérol sanguin.

De nombreuses expériences ont été faites pour étudier le comportement du cholestérol surrénal, dans diverses maladies et intoxications. Les toxines diphtérique (Mouriquand et Leulier 692, 695) et botulique (Mouriquand, Leulier et Sedallian 699) font diminuer le cholestérol surrénal ; la toxine tétanique a peu d'influence (Mouriquand, Leulier et Sedallian 698). Les brûlures (Crema 218, Lattes 565), certains toxiques : anesthésiques généraux (Mangeau 627 bis), naphtaline (Michail et Vancea 679), font disparaître partiellement le cholestérol des surrénales, tandis que l'oxyde de carbone et l'hydrogène arsénié n'ont pas d'action (Mouriquand et Leulier 695).

Ces résultats sont à rapprocher des observations antérieures de divers auteurs, sur les modifications histologiques de la zone fasciculée du cortex, dont l'aspect spongiocytaire s'accentue, à la suite de diverses autointoxications ou intoxications expérimentales.

Dans l'avitaminose C expérimentale du cobaye les surrénales perdent du cholestérol, tandis que la cholestérolémie n'est pas modifiée. (Mouriquand et Leulier 693, 694, M^me^ Randoin et Michaux).

La cholestérolémie

a) *Après ablation des surrénales.* L'accord n'est pas fait sur les modifications qui en résultent. Pour certains, pas de variations (Baumann et Holly 72, Randles et Knudson 780), pour beaucoup hypercholestérolémie (Thaddea et Fasshauer 989, Medvei

675, 676), enfin pour Viale et col. (1054), diminution (*).

b) *Chez les addisoniens.* Hypocholestérolémie, pour Maranon et Collazo (631), avec augmentation par les extraits (**). Mais d'autres auteurs signalent chez ces malades de l'hypercholestérolémie (Medvei 675).

c) *Dans l'hyperfonctionnement cortical.* Nous ne connaissons que l'hypercholestérolémie de la maladie de Cushing, qui n'est pas un syndrome surrénal pur.

d) *Après injection d'extrait cortical.* Chez l'animal normal, toujours les mêmes contradictions: pas de variation (Harrop et Weinstein 405), diminution (Thaddea 986, 989, Medvei 675, Reiss 802, Bauer et Buttu 71), augmentation (Maranon et Collazo 631). Schmitz et Kuhnau (803) ont retiré des extraits une fraction qui diminue la cholestérolémie, une autre qui n'a pas d'action (Medvei 675, Fiandaca 287, 288, 289).

Le rôle du cortex dans le métabolisme du cholestérol

Deux théories importantes ont été émises (***) :

1° *La cortico-surrénale est cholestérologène*

(*) Après décapsulation, chez le chat, le cholestérol du foie, du cerveau, du muscle et des reins diminue, mais il n'est pas modifié si on injecte des extraits (Yasue 1101, Thaddea et Fasshauer 989).

(**) Cependant l'eucortone et certaines préparations concentrées provoqueraient une diminution du cholestérol sanguin (Collazo, Maranon et col. 202).

(***) Ciaccio (195) attribue en outre, à la corticale, le pouvoir de fabriquer des lipides complexes, aux dépens des graisses et des esters du cholestérol.

(Chauffart, Guy Laroche et Grigaut 193, 194). Elle est un lieu d'élaboration important du cholestérol. Après décapsulation unilatérale, on note un accroissement passager du cholestérol sanguin, par hyperfonctionnement compensateur (Troisier et Grigaut 1017). Porak et Quinquaud (774) ont vu une augmentation du cholestérol du sang veineux capsulaire, coïncidant avec une altération des spongiocytes, après injection de saponine. Enfin il y a parallélisme entre l'hyperactivité et l'hypercholestérolémie.

Mais dans cette hypothèse, adoptée en France et en Allemagne (Rothschild 840), les états d'insuffisance devraient s'acompagner d'hypocholestérolémie. Or, à l'exception de Maranon, on a vu surtout de l'hypercholestérolémie. Pour Thaddea et Fasshauer ce cholestérol proviendrait du foie et des muscles. Le cortex favoriserait sa fixation dans les tissus (Reiss 822, Thaddea 986).

2° *La cortico-surrénale est cholestéropexique* (Aschoff 45, Landau 542, 543, Lowenthal 609, Thaddea 986). Elle fixerait le cholestérol en excès. Après décapsulation, le taux devrait augmenter dans le sang, ce que l'on a signalé. Mais pourquoi, chez certains hépatiques, le cholestérol sanguin augmente-t-il nettement, alors que celui des surrénales ne varie pas (Chauffart et col. 193) ; pourquoi, dans l'avitaminose C expérimentale, le cholestérol sanguin reste-t-il normal, pendant que celui des surrénales diminue (Mouriquand et Leulier 693).

Pour Abelous et Soula (11) la surrénale serait un organe destructeur du cholestérol.

Le rôle pathogénique des variations du cholestérol dans l'insuffisance corticale

Les lipoïdes (cholestérol et lécithines) ont une part importante dans la constitution et le fonctionnement du protoplasma. On pourrait concevoir, avec Sh. Schafer (860), que l'ablation, ou l'altération par la maladie, du principal organe chargé de les élaborer puisse entraîner la mort. Mais nous avons vu que le rôle cholestérologène des surrénales est discuté.

Nous avons indiqué la charge lipoïdique de la fasciculée, dans diverses intoxications pathologiques et expérimentales, ce qui laisse penser que le cholestérol surrénal participerait peut-être, sur place ou dans le sang, au rôle du cortex dans la défense de l'organisme.

LE METABOLISME DES PROTIDES

Après surrénalectomie, le taux des protides plasmatiques augmente (Lucas 610, Harrop et col. 406, Swingle et col. 950, 954), ce qu'on explique par la concentration du sang. Cependant Mialhe (678) a constaté une baisse légère. Mais les changements les plus nets concernent l'azote non protéique du sang, et tout particulièrement l'urée. La teneur en ces deux éléments s'accroît fortement, parallèlement à celle du potassium sérique et à l'aggravation des symptômes d'insuffisance. Les variations de l'azote

polypeptidique n'ont pas été bien étudiées. Mais on a signalé des modifications de l'élimination urinaire de la créatine, et de la glutathionémie.

L'*hyperazotémie* est à peu près constante dans l'insuffisance surrénale de l'animal (Banting et Gairns 59, Loeb et col. 596, Wyman et Walker 1098. Swingle 949, 950, etc.), et de l'homme (Junet et Martin 503, Plichet 771, Mialhe 678). Elle est importante à la période terminale, atteignant 1 gr. à 1 gr. 50 par litre.

L'élimination urinaire de l'urée est par contre réduite (Kojima 527, Silvette 901).

C'est bien à l'absence de cortex qu'il faut attribuer ces troubles. En effet, l'évidement médullaire (Houssay et Lewis 468, 469, 470), ou la décapsulation unilatérale (Kojima 527), n'ont pas d'effet marqué sur l'urée. D'autre part, la cortine corrige la rétention azotée des décapsulés. Elle fait diminuer l'urée et l'azote non protéique du sang (Britton et Silvette 131, Hartman 418) et cela très rapidement (Stahl et col. 919, 920) (*), tandis que l'élimination urinaire d'urée est accrue. Elle fait abaisser l'urée sanguine des animaux normaux (Britton et Silvette 131). Enfin la désoxycorticostérone amène, en 2 ou 3 jours, une réduction de l'azotémie des addisoniens (Plichet 771, De Gennes et col. 321, 323).

Le chlorure de sodium, associé au bicarbonate ou au citrate de soude, ou bien un régime pauvre en potassium, ont une action favorable sur l'urée sanguine des décapsulés.

(*) Ingle, Nilson et Kendall (487) n'ont pas observé l'action de la cortine sur l'azotémie.

Mais le mécanisme de la rétention azotée, dans l'insuffisance cortico-surrénale, n'est pas encore élucidé. Le rôle de l'hémoconcentration ne peut qu'être secondaire. On a envisagé une désintégration exagérée des protides (*) ou un trouble fonctionnel du rein. Cette dernière hypothèse a particulièrement retenu l'attention. Chez les animaux décapsulés, l'épreuve à la phénolsulfonephtaléine (MARSHALL et DAVIS 657) et le test uréo-sécrétoire présentent des modifications (STAHL et col. 919). Il y aurait une diminution du pouvoir de concentrer l'urée dans l'urine, car l'urée injectée dans la circulation n'est éliminée que lentement. Et la cortine ou le sel rétablit l'excrétion d'urée (STAHL et col. 919, 920). Les lésions rénales sont variables.

La *créatinurie* apparaît chez le lapin (ROUX et TAILLANDIER 841, ADLER, EVERSE, FREMERY et col. 15), et, chez les addisoniens, la créatinine urinaire augmente (ANNES-DIAS 36) de même que la créatinine du sang (STUBER et LANG 940). Ces modifications disparaissent après injection de cortine. C'est à l'impossibilité de phosphoryler la créatine, pour donner du phosphagène, que l'on attribue ces troubles (le phosphagène musculaire diminue tandis que les phosphates minéraux augmentent) (MARANON et col. 634, STUBER et LANG 940).

(*) La cortine est efficace en effet dans les azotémies par rétention (néphrite) ou par désintégration tissulaire exagérée (brûlures, grandes opérations, radiothérapie) (LANDSBERG et col. 544). Elle empêche le catabolisme des protéines produit par la thyroxine chez le chien normal ou décapsulé et peut même réaliser une balance azotée positive (KENDALL et col. 521). C'est aussi au catabolisme exagéré des protéines que l'on attribue la rétention azotée, associée à l'hypochlorémie, dans certains états pathologiques, vomissements ou diarrhées profuses, néphrites, urémie hypochlorémique : PETERS (750), SCHAFER (861).

Boulanger (119) a entrepris récemment l'étude de la diminution du pouvoir de désamination du tissu rénal après décapsulation. La résorption de certains acides aminés pourrait être troublée chez les sujets privés de surrénales (Laszt 556). ce qui expliquerait les troubles de l'ammoniogenèse rénale, signalés par Jimenez-Diaz (497).

LE SOUFRE ET LE GLUTATHION

Le Soufre

Les surrénales sont riches en soufre : 1 à 2 % du poids de la glande fraîche (D'Campanacci 166, Lematte, Boinot et Kahane 577). Cet élément se rencontre dans la médullaire et dans la corticale (Loeper et col. 601 à 606, Revol 806).

Lœper a attiré l'attention sur le rôle des surrénales dans le métabolisme du soufre. Après décapsulation unilatérale du chien, le soufre du sérum augmente, surtout le S neutre (*) qui passe de 20 à 60 % du S total (Loeper, Decourt et Tonnet 604). Mais l'hyperthiémie est plus nette après surrénalectomie bilatérale ; elle apparaît aussi dans la maladie d'Addison (Loeper, Decourt et Ollivier 603).

Les surrénales auraient un rôle thiopexique, confirmé par le fait que le sang veineux surrénal est moins riche en soufre que le sang artériel (Loeper, Garcin et Lesure 605). Comme conséquence l'hyperthiémie consécutive à l'ablation des surrénales

(*) Le soufre neutre est le soufre non oxydé.

pourrait intervenir dans l'augmentation du taux de la mélanine, substance thioaminée, qui serait éliminée en quantité accrue par le foie, les reins et la peau où elle s'accumulerait (Loeper, Decourt et Garcin 601).

Les relations entre les surrénales et le soufre ont été confirmées par les travaux de Binet et de Blanchetiere sur le glutathion.

Le Glutathion

Les glandes surrénales sont les organes les plus riches en glutathion réduit (Blanchetiere et Binet 99, Houssay et Mazzocco 472) (*). La corticale en renfermerait plus que la médullaire surtout dans la zone réticulée (région pigmentaire) (Binet et Giroud 89).

Il semble que les surrénales puissent réaliser la synthèse du glutathion. Le sang veineux surrénal est plus riche en glutathion que celui des autres veines. Et, par perfusion des surrénales, avec du sang renfermant de la cystéïne et de l'acide glutamique (**), la teneur en glutathion réduit des surrénales et du sang veineux surrénal augmente (Blanchetiere, Binet et Arnaudet 99).

Le glutathion réduit diminue dans le sang des animaux décapsulés (Binet et Giroud 89), mais il

(*) Il est à noter que chez l'animal les tissus riches en glutathion renferment aussi une forte proportion de vitamine C (Birsch et Dann 94).

(**) A l'époque, le glutathion était encore considéré comme un dipeptide.

augmenterait dans le muscle (Houssay et Mazzocco 472).

Dans le sang de l'addisonien le glutathion réduit est également abaissé (Binet et Weller 90, 91), tandis que le glutathion oxydé augmente considérablement (Binet et Weller 92). Cette dernière modification serait très caractéristique de l'insuffisance surrénale, elle n'a été constatée dans aucune autre maladie (Binet et Weller) ; elle diminue sous l'influence de la cortine.

Les extraits corticaux font augmenter la glutathionémie (Regnier 786, Winter et col. 1080, Zunz 1105 bis).

Etant donné le rôle du glutathion dans les processus d'oxydo-réduction intramusculaires (Szent-Gyorgyi 978 à 981), Rivoire (815) a voulu faire intervenir ses modifications dans la pathogénie de l'insuffisance cortico-surrénale. Comme il participe au métabolisme des glucides, la réduction du glutathion entraînerait aussi des troubles de ce processus. Enfin la sensibilité des décapsulés et des addisoniens aux toxiques pourrait, dans une certaine mesure, être en rapport avec la déficience en glutathion réduit.

Les effets du glutathion, comme adjuvant de la thérapeutique surrénale, sont nuls pour le rat blanc (Weslaw et Wroblewski 1070) et pas plus nets qu'avec la cystéïne, dans la maladie d'Addison (Marcheix 639).

Par contre la cystéïne a donné de bons résultats. Préconisée d'abord par Rivoire, en 1931, en injections intraveineuses, à la dose quotidienne de 0 gr. 10 de chlorhydrate, elle améliore l'état de certains addi-

soniens. L'asthénie et l'anorexie s'atténuent, l'appétit revient, le poids augmente (Rivoire 818, 819). Parfois l'action est moins nette, mais il est rare que le malade ne tire pas quelque profit du traitement.

Leobardy et Labesse (578), puis Marcheix (639), en France; Thaddea, en Allemagne, ont confirmé les résultats de Rivoire.

Il est à noter que tous les auteurs ont observé une atténuation de la pigmentation, et que Leobardy et Labesse, puis Marcheix, ont signalé un relèvement de la tension artérielle après injection de cystéïne.

La cystéïne ne serait pas efficace dans les formes évolutives à mélanodermie discrète (Marcheix).

2. Les relations avec certaines vitamines

VITAMINE A

La présence de vitamine A dans les surrénales a été signalée seulement par Von Euler et Virgin (264), mais cette glande est riche en carotène ou provitamine A (Ch. Connor 203, Bailly et Netter 54, 55, 56). Les caroténoïdes sont abondants dans les surrénales accessoires de cheval (Blanchard 95).

L'excitation du nerf splanchnique provoque le déversement dans le sang, de vitamine A, par la surrénale (Malmejac, Chevallier et Choron 627). Ainsi, comme le foie, les surrénales pourraient élaborer la vitamine A, aux dépens du carotène. On peut alors

se demander si cette fonction intervient dans leur action sur la croissance, et dans le rôle antitoxique de ces glandes (Bailly et Netter 55). Dans les avitaminoses A on observe des troubles des fonctions surrénales. Mais les rapports du cortex surrénal avec la vitamine A sont encore imprécis.

VITAMINE B 1

Un certain nombre de faits semblent établir des relations entre la vitamine B 1 et le cortex surrénal.

1° Dans l'avitaminose B 1, on observe une hypertrophie capsulaire (Carrison 177) localisée à la corticale (Verzar et Beznack 1033). La décapsulation unilatérale de ces animaux carencés entraîne l'apparition précoce des signes du béribéri (Pico 766) et, si elle est totale, la mort est rapide (Czick et Mehes 222).

2° La bradycardie des animaux carencés disparaît par la vitamine B 1, mais celle-ci est insuffisante si l'animal est aussi décapsulé (Laszt 554). Cette bradycardie serait due à l'augmentation de la teneur en acide lactique du muscle cardiaque. L'injection d'acide lactique, bien supportée par l'animal normal, provoque, chez le décapsulé, une bradycardie intense qui ne cède ni à la vitamine B 1, ni à la cortine, mais qui disparaît si l'on administre ces deux substances.

3° L'augmentation de l'acide pyruvique du sang des décapsulés carencés ne disparaît que par l'emploi conjugué de vitamine et d'hormone.

4° Les extraits corticaux ont pu améliorer le béribéri (Hartmann 414, 431, Aron 44).

L'hormone corticale paraît surtout nécessaire à l'utilisation de la vitamine B 1, puisque celle-ci, efficace si le cortex est intact, ne l'est plus chez l'animal corticoprive, mais elle le redevient si on lui adjoint de la cortine.

Le cortex serait indispensable pour la phosphorylation de cette vitamine et le pyrophosphate d'aneurine formé, qui serait la co-carboxylase, interviendrait dans la dégradation des glucides (Laszt 554).

La vitamine B 1 jouerait un certain rôle dans les oxydations musculaires et probablement dans la résistance aux toxines microbiennes et aux toxiques (Perla). Les animaux carencés présentent de l'adynamie, de l'hypotension et une sensibilité accrue aux infections et aux intoxications (Aron 44), symptômes que l'on observe également après décapsulation. On peut alors se demander si, dans ce dernier cas, les troubles traduisent seulement une défaillance corticale ou si la carence en vitamine B 1 intervient en même temps.

VITAMINE B 2

Pas plus que la précédente la vitamine B 2 n'a été signalée dans les surrénales. Mais les travaux de Verzar et Laszt ont fait entrevoir des relations possibles entre ces glandes et cette vitamine.

Chez les rats décapsulés, l'absorption des graisses et des glucides est troublée, et la croissance est arrêtée.

La lactoflavine n'est pas utilisée par le décapsulé. Mais elle est efficace si on administre en même temps de la cortine, ou si on la transforme en acide flavine phosphorique (558). Les troubles d'absorption disparaissent alors et la croissance reprend (Laszt et Verzar 562). L'administration simultanée de vitamine B 2 permet de réduire la quantité de cortine nécessaire à la vie (Verzar et Laszt 1046).

L'acide lactoflavine phosphorique ou vitamine B 2, pourrait aussi prolonger la vie des rats décapsulés (Laszt et Verzar 561, 1042, 1046, Pijoan et Oberg 770). Mais cette action n'a été retrouvée ni par Weslaw et Wroblewski (1071), ni par Marrazzi et Gaunt (655).

Le taux d'acide lactoflavine phosphorique, par rapport aux flavines totales, diminue d'ailleurs, dans le foie, après surrénalectomie (Verzar, Hubner et Laszt 1034).

Le cortex surrénal apparaît donc nécessaire à la phosphorylation de la lactoflavine alimentaire en acide lactoflavine phosphorique (1042). Non phosphorylée, dans l'intestin de l'animal décapsulé, elle ne peut être utilisée d'où carence en vitamine B 2, altération des processus oxydo-réducteurs et modification du métabolisme des glucides.

La vitamine B 2 est transformée normalement, par union avec un protide, probablement au niveau du foie, des reins et du myocarde, en ferment jaune

respiratoire de WARBURG et CHRISTIAN, pour lequel la vitamine B 2 est un coferment. La signification physiologique de ce ferment n'est pas encore bien connue. Il aurait, croit-on, un rôle important dans les processus d'oxydation intracellulaires, qui pourraient alors être altérés en l'absence de surrénales.

La vitamine B 2 interviendrait encore, conjuguée à la vitamine B 1, dans l'anabolisme des glucides. Au cours des carences en vitamine B 1 et B 2, la synthèse du glycogène hépatique, à partir de l'acide lactique, est diminuée, tandis que l'association des deux vitamines favorise la glycogénèse hépatique du rat (DRIEL).

Nous rappellerons enfin quelques signes de carence en vitamine B 2 (pellagre) : faiblesse extrême, apathie, pigmentation, troubles digestifs et nerveux, cachexie, qui présentent quelque analogie avec les symptômes de l'insuffisance cortico-surrénale.

En résumé il semble qu'il y ait dans l'insuffisance cortico-surrénale une carence partielle ou total en vitamine B 1 et B 2, par manque de phosphorylation de l'aneurine et de la lactoflavine alimentaires. Comme conséquence, certains processus d'oxydation ou d'oxydo-réduction seraient altérés, et le catabolisme comme l'anabolisme des glucides serait modifié. Ainsi s'expliquerait, dans la théorie de VERZAR, certaines perturbations du métabolisme des glucides et peut-être certains signes de déficience cortico-surrénale.

VITAMINE C

La vitamine C des surrénales

L'acide ascorbique ou vitamine C a été mis en évidence pour la première fois, dans les surrénales par Szent-Gyorgii (977 à 981). Ces glandes sont, avec le foie, l'hypophyse et le corps jaune, les organes les plus riches en cette substance (Giroud, Leblond et Rabinowicz 333, Svirbely et Kendall 947, Giroud 330).

Le taux moyen, assez constant pour les animaux synthétisant cette vitamine, serait de 1 mg. 40 par gramme de tissu frais (Giroud et Leblond 332). Des chiffres différents ont été publiés : 1 mg. 20 chez la vache, 2 mg. 30 (V. Euler et Klussmann 263) et même 5 mg. 20 chez le rat (Svirbely 944, 945) ; 3 à 4 mg. chez le lapin (Plant et Bulow 1016). Pour les sujets carençables : cobaye, singe et homme, le taux dépend de l'apport alimentaire ; si celui-ci est suffisant il est voisin des chiffres moyens.

Les surrénales accessoires de cheval ont la même teneur en vitamine C que les glandes principales (Blanchard 95).

La médullo-surrénale est un peu moins riche que la corticale (Harris et Ray 389, Giroud et Leblond 332, Husznack 478, Glick et Biskind, d'après Aron).

Dans la cortico-surrénale, la vitamine C est localisée dans les zones fasciculée et réticulée (Giroud

et col. 332, Husznack, Glick et Biskind), qui sont aussi les plus riches en hormone corticale (Giroud et col. 334, 338). La zone glomérulée contient peu ou pas de vitamine C (Giroud et col.) (*).

La vitamine C dans l'insuffisance corticale

Les données expérimentales manquent. Kurihara (531) n'a constaté, chez le lapin, après décapsulation, aucune modification de l'acide ascorbique des organes. Par contre des injections d'extrait cortical provoquent une hausse de la vitamine C du foie (De Caro et Rovida 175). Certains troubles (diminution du glycogène hépatique) seraient mieux corrigés, si, à la cortine, on ajoute de la vitamine C (Baena 53). Enfin l'administration de vitamine C permettrait de réduire la quantité de vitamines B 1 et B 2 nécessaire pour maintenir en survie des rats décapsulés (Pijoan et Oberg), ce qui n'a pas été retrouvé par Weslaw et Wroblewski.

Chez l'addisonien, il y aurait une diminution de vitamine C dans les tissus (Cameron) et l'épreuve de mise en charge de Harris ne provoquerait pas l'élimination de vitamine, donc état de carence. Cette vitamine atténuerait la pigmentation.

Le cortex surrénal dans l'avitaminose C

L'avitaminose C est réalisée ordinairement chez le cobaye, animal carençable, pour lequel la vitami-

(*) Au cours du travail la teneur en acide ascorbique diminue dans les surrénales (Ratsimamanga 782).

ne C disparaît rapidement des surrénales (Harris et Ray 389, Harde 387, Svirbely et Szent-Gyorgii 948), tandis que chez les animaux non carençables, soumis au même régime scorbutigène, son taux ne varie guère.

Les surrénales s'hypertrophient (Mac Carrisson 178, Quick 779), alors que dans le scorbut clinique elles sont atrophiées (Azerad et Lecomte 52). L'absorption des graisses est troublée comme dans l'insuffisance surrénale (Giroud et col. 340).

Si on fait travailler le cobaye carencé, la résistance à la fatigue décroit progressivement, le phosphagène musculaire diminue, ainsi que le glycogène du foie et du muscle, tandis que l'acide lactique augmente dans le sang et dans le foie (Ratsimamanga). On note, dans le scorbut, de l'apathie, de l'adynamie, des troubles du métabolisme de l'eau (œdèmes), ce qui fait penser à une insuffisance corticale, mais ces troubles cèdent à la vitamine C (Ratsimamanga) et non à la cortine (Hartman et col. 431) (*). D'ailleurs dans le scorbut, le syndrome humoral est différent de celui de l'insuffisance corticale : urée, chlorure et eau du sang sont augmentés.

Le dosage de l'hormone corticale, dans les cellules glandulaires, montre un taux abaissé (Giroud et Santa 342) et cela proportionnellement à l'abaissement de la teneur en vitamine C (Giroud, Martinet et Bellon 335). Si on donne de l'acide ascorbique, le niveau hormonal remonte immédiatement (Ibid).

Enfin la vitamine C provoque, chez l'hom-

(*) Les surrénales de bœuf ont une action antiscorbutique pour le cobaye carencé (Harris et Ray 389, Deotto 239, Galvao et Cardoso 311), de même l'extrait cortical (Lockwood et Hartman 593, Collazo et Rodriguez 201).

me bien portant, une augmentation de 40 à 80 % de l'élimination urinaire d'hormone corticale. Dès qu'on cesse le traitement elle fait retour à la normale (Giroud et col. 335).

Il y a là des modifications analogues à celles que l'on constate pour le corps jaune, dans l'avitaminose C. Elles font penser que les fonctions corticales peuvent être sous la dépendance de la vitamine C.

Inter-relations Vitamine C, Cortex surrénal

En raison de l'abondance de la vitamine C dans le cortex surrénal, on a voulu faire jouer, à cette glande, un rôle soit dans le stockage et la répartition de l'acide ascorbique chez les animaux non synthétisant, soit dans l'élaboration de la vitamine C pour les animaux non carençables. Une expérience de Vars et Pfiffner (1025) pourrait faire éliminer cette dernière hypothèse, car des chiens décapsulés, maintenus en vie par la cortine, sans apport de vitamine C, ne font pas de scorbut. On peut objecter que la synthèse est normalement réalisée à la fois dans les surrénales et dans d'autres organes.

La vitamine C paraît nécessaire à la genèse de l'hormone corticale, puisque la fonction de la cellule corticale dépend de sa teneur en acide ascorbique (Giroud et col. 335). Même remarque a été faite pour le corps jaune. Si l'on admet, avec Reichstein (796), que la synthèse des stérols se fait à partir de chaînes glucidiques à trois ou six atomes de car-

bone, on pourrait concevoir que dans les glandes à hormones stéroliques (cortex, corps jaune, testicules), riches en vitamine C, cette substance à 6 carbones participe directement à l'élaboration des principes hormonaux, à moins qu'elle intervienne seulement dans les processus oxydoréducteurs qui président à leur synthèse.

A la vitamine C pourrait être rapportée l'action antitoxique du cortex. L'effet protecteur de la vitamine C se manifeste en effet dans diverses intoxications et infections, surtout dans celles qui entraînent des lésions du cortex et du tractus gastro-intestinal (Harde 387). L'empoisonnement au sélénium et au tellure (Svirbely 946), au glycérol (Pfeiffer et Arnove), la diphtérie du cobaye, la poliomyélite du singe (Jungenblutt 504), diverses infections (Mouriquand et col. 699) font diminuer la teneur en acide ascorbique des tissus, notamment des surrénales. L'administration d'acide ascorbique accroît la résistance à ces agressions.

Au cours des infections et des intoxications, la réduction du taux de l'acide ascorbique entraînerait la défaillance du cortex surrénal si les fonctions de cette glande sont sous la dépendance de leur teneur en vitamine C. D'où la nécessité, dans de telles circonstances, d'administrer de la vitamine C, pour rétablir la production d'hormone corticale (Giroud 330).

Quant au rôle antipigmentaire de l'acide ascorbique, qui serait en relation avec le lobe intermédiaire de l'hypophyse (Maeda), aucun fait important ne permet de le faire intervenir avec certi-

tude dans la pathogénie de la pigmentation addisonienne. On a signalé cependant, qu'administré dans la maladie d'Addison, il fait régresser la pigmentation (Marcheix 639) alors que la cortine et la désoxycorticostérone n'ont qu'une efficacité contestée.

En résumé, si le cortex surrénal est chargé en vitamine C, il n'est pas encore établi qu'il puisse jouer un rôle dans le stockage ou l'élaboration de ce principe. Par contre, les travaux de Giroud et de ses collaborateurs ont apporté des arguments sérieux en faveur de l'intervention de la vitamine C dans la production de l'hormone corticale et par conséquent dans le maintien des fonctions cortico-surrénaliennes. Cela expliquerait en outre que dans l'hypovitaminose C, qui entraînerait une déficience corticale, on puisse constater une baisse de la capacité de travail et des réserves de glycogène (Giroud, Santa et Martinet 344).

3. La contraction musculaire

L'asthénie musculaire est un symptôme important de l'insuffisance cortico-surrénale. Si la force musculaire est peu modifiée, la fatigue apparaît très vite et la capacité de travail est réduite (Abelous et Langlois 3, 4, 7, Hales et Ingle 383). Les tracés ergographiques sont très démonstratifs (Abelous et Langlois, Langlois 547, Ferreira de Mira et col. 274, 276). Par excitation faradique du muscle de cobaye décapsulé, l'épuisement est obtenu en 1 à 2 minutes, alors qu'il résiste normalement 2 à 3 heures (Kuhl 530). De plus la récupération fonctionnelle est compromise (Ferreira de Mira).

L'excitabilité musculaire serait conservée jusqu'à la période terminale, mais à ce moment le muscle ne répondrait plus à l'excitation du nerf (Langlois 547), par suite de l'accumulation de substances curarisantes, provenant du travail musculaire (Abelous et Langlois 3, 4, 7). C'est pourquoi Ferreira de Mira (276), Hauptfeld (439), et Stefl (921) attribuaient, au cortex surrénal, un rôle dans la destruction des produits toxiques résultant du travail musculaire.

Certaines déterminations de chronaxie ont confirmé les observations de Langlois: après décapsulation la chronaxie musculaire serait augmentée, tandis que la chronaxie nerveuse serait peu modifiée d'où hétérochronisme entre nerf et muscle (Giusti 345, Abelous et Lassalle 9, 10). Les extraits corticaux abaisseraient d'ailleurs la chronaxie du muscle (Obre 716). Mais Gourfein, Hultgreen et Anderson (355) et P. Gley (348), ont vu l'excitabilité du nerf persister jusqu'à la mort et même après. Les faits expérimentaux sont donc contradictoires.

La part de la médullo-surrénale dans ces troubles de la physiologie du muscle est assez discutée. L'adrénaline peut certes retarder l'apparition de la fatigue (Ferreira de Mira 272, Lapicque et Nattan-Larrier 548, Hartman 409 bis). Mais on accorde au cortex une influence prépondérante. Les greffes de surrénales permettent, aux rats décapsulés, un travail normal (Ingle 479). Les extraits corticaux amènent une restauration rapide de la contraction musculaire, de l'aptitude au travail et de la résistance à la fatigue chez le décapsulé (Kuhl 530, Britton et Silvette 130, Hartmann et Lockwood 430, Eagle

et col 252, INGLE 479, 480), et chez l'addisonien (HARTMANN et THORN 435), ce qui a pu servir de test d'activité des hormones corticales (voir p. 89) (*). La désoxycorticostérone améliore l'asthénie des addisoniens, sans modification des épreuves dynamométriques (DONZELOT et col. 245).

Les sujets normaux (BRITTON 130, EAGLE et BRITTON 251) bénéficient également de cette action, ce que contestent HALL et MILLER (385).

Après la connaissance des modifications chimiques des tissus en général, et du muscle en particulier, les idées ont évolué. On a invoqué un déséquilibre ionique dans le muscle (URECHIA et col. 1020), en particulier une réduction du taux du potassium. On a envisagé, surtout chez les Anoures, un trouble nerveux d'origine centrale, par analogie avec l'asthénie des animaux hypophysoprives (HOUSSAY et BIASOTI 464, CICARDO 197, FUSTINONI 307). Mais c'est surtout la théorie de VERZAR qui a retenu l'attention. Dans le muscle de l'animal surrénalectomisé, le taux du glycogène, du phosphagène musculaire, du lactacidogène et du glutathion est diminué, tandis que la teneur en acide lactique et en phosphates minéraux est augmentée (LANG et STUBER 546, MOSCHINI 691, MARANON 634, 637, HOUSSAY et MAZZOCCO 473, VIALE et col. 1054). Dans l'hypothèse d'un trouble de la phosphorylation, la resynthèse du phosphagène, après contraction musculaire, serait incomplète, d'où

(*) LANG et STUBER (545) ont bien signalé, dans les extraits, la présence de palmitate et de stéarate de méthyle susceptibles de restaurer le muscle fatigué. Mais la corticostérone et la désoxycorticostérone sont actives aux tests habituels de fatigabilité musculaire.

augmentation des phosphates minéraux et de la créatinurie. L'acide lactique n'est plus détruit car les processus d'oxydation sont troublés ; il s'accumule dans le muscle. La restauration du glycogène est aussi compromise.

Le glutathion doit intervenir par son action sur le métabolisme des glucides, car la cystéïne a un effet réparateur sur la fatigue de certains addisoniens. Enfin la carence en vitamine C peut avoir un rôle direct ou indirect, puisque le cobaye carencé présente une fatigabilité musculaire accrue.

Est-ce l'hormone vitale qui est en jeu, comme le montrerait l'action favorable de la corticostérone et de la désoxycorticostérone. Ou bien faut-il faire intervenir la « corticaline » ou « hormone de repos », de MEDVEDEVA (670 à 674), qui passe dans les extraits aqueux acides et restaure le glycogène musculaire.

Cette dernière hypothèse mise à part, le mécanisme de l'intervention du cortex dans la contraction musculaire est encore mal connu (LOEB 595). Il contribuerait, croit-on, au maintien du chimisme musculaire.

4. La Thermogenèse

Après décapsulation, lorsque les signes d'insuffisance se manifestent, la température des animaux diminue et peut tomber de 4 à 5° aux approches de la mort, surtout par exposition au froid. (SW. VINCENT 1059, de MARVAL 661, CHAHOVITCH et col. 186, HARTMAN 412, ADLER, EVERSE, de FREMERY et col. 15, 16). ARON (44) rapporte que le maintien d'un animal

surrénalectomisé à +10°, peut faire baisser sa température de 10° alors que la réduction n'est que de 1°5 pour le sujet normal. Des observations analogues ont été faites par Wyman et Suden (1093), Adler, Everse, de Fremery (15). Cette sensibilité au froid (Houssay et Artundo 463) se retrouve chez l'addisonien, qui est un malade frileux. Il semble que, dans les deux cas, la thermorégulation soit troublée (*).

Le métabolisme de base est abaissé de 15, 30 et même 50 % chez l'animal surrénoprive (Aub, Forman et Bright 46, 47, Kaiwa 507) et dans les crises addisoniennes (Wright 1089, Rivoire 815). Une corrélation thyroïdienne, par l'intermédiaire de l'hypophyse, a été envisagée par Houssay et Biasotti (404). Mais ne s'agit-il pas plutôt d'un ralentissement des oxydations tissulaires (**). La température de l'animal peut-elle se maintenir lorsqu'il est placé à la neutralité thermique ? On a peu de renseignements sur ce point. Mais à des températures inférieures à la neutralité thermique l'animal se refroidit (Giaja et Chahovitch 327 bis) et peut mourir si la température baisse brusquement.

Il semble que l'animal privé de surrénales ne puisse accroître son métabolisme et que sa thermo-

---

(*) A l'inverse des sujets normaux les animaux décapsulés ne présentent pas d'élévation de température par piqûre du système nerveux, par inoculation de cultures de bacille pyocyanique ou par injection intracardiaque de lait (Chahovitch et col. 186).

(**) Giaja et Chahovith (327 bis) n'ont pas constaté de modifications du métabolisme de base et Marine et Baumann (652) ont signalé des variations de sens opposé, après exérèse des deux surrénales.

genèse soit troublée. La diminution de la production de chaleur s'observe déjà après décapsulation unilatérale (Horvath, Hitchcock et Hartman 457), mais elle est plus nette chez les sujets bidécapsulés (Horvath 456). C'est l'altération de la régulation chimique hépatique et musculaire, conditionnée par les troubles métaboliques de l'insuffisance corticale, en particulier ceux des hydrates de carbone (Houssay et Artundo 463), que l'on fait intervenir pour expliquer les modifications thermiques.

L'adrénaline peut rétablir la thermorégulation chimique des animaux surrénalectomisés (Giaja 327), tandis qu'elle bloque la thermogenèse du rat normal, avec forte augmentation du métabolisme de base (Giaja et col. 327 bis). La médullaire surrénale participerait peut être à la régulation thermique (Cannon et Querido 173, de Marval 661), mais on admet aussi le rôle du cortex (Wyman et Suden 1054), qui règle l'intensité des échanges (Giaja) et agirait ainsi de façon indirecte (*).

Les extraits corticaux rétablissent le métabolisme de base des animaux surrénalectomisés et même thyroïdectomisés, ils élèvent leur niveau thermique anormalement abaissé (Swingle, Pfiffner et Webster 975), ils font disparaître leur sensibilité au froid (Hartman et col. 412, 421). On admet qu'ils agissent par intensification des échanges.

Jusqu'à présent, rien ne permet de dire que le cor-

(*) L'intoxication aqueuse pourrait aussi intervenir par irritation du système nerveux central, dans la chute de température des décapsulés (Weir, Larson et Rowntree 1068).

tex participe directement au mécanisme de la thermorégulation normale (*).

Comme conséquence pratique, il faut maintenir les animaux décapsulés au voisinage de la neutralité thermique, 25 à 30°, ainsi que beaucoup d'expérimentateurs l'ont indiqué. On constate ainsi une durée de survie plus longue.

La résistance à la chaleur serait également réduite chez les décapsulés (Sw. Vincent 1059, Hartmann 425, Houssay et Artundo 463) et chez les addisoniens. Mais la question a été peu étudiée.

5. Les activités fonctionnelles végétatives

La digestion et l'absorption. Les troubles gastro-intestinaux de l'insuffisance cortico-surrénale ont une pathogénie mal connue. L'absorption des glucides, des graisses, de certaines vitamines (Verzar 1028, 1030, 1031, 1034) et peut être des acides aminés (Boulanger 119) serait compromise, en raison de l'altération des processus de phosphorylation (Verzar). L'hypochlorhydrie et même l'achlorhydrie gastriques, les lésions hémorragiques des muqueuses gastrique et duodénale sont peut être en rapport avec l'hypochlorémie (Malato 625, 626).

Les extraits corticaux corrigent tous ces troubles. Les déterminations récentes de Giroud (338) ont montré la richesse relative du duodéno-jéjunum, en hormone corticale, ce qui justifierait son interven-

(*) Après décapsulation, la thyroïde ne jouerait aucun rôle dans l'abaissement du métabolisme de base, pas plus d'ailleurs dans l'augmentation qui succède à l'injection d'extrait cortical (Swingle 975).

tion, en ce point de l'intestin, pour l'absorption de certains aliments.

La respiration. La dyspnée et les modifications de la fréquence respiratoire, diminution en particulier (ADLER, EVERSE, de FREMERY 15), sont d'origine imprécise, peut être liées à l'asthénie des muscles respiratoires.

SW. VINCENT et THOMPSON (1062) ont désigné, sous le nom de « *pneumine* », un principe endocrinien, déversé dans le système lymphatique, qui interviendrait dans la respiration des chats décérébrés. Cette observation n'a pas été confirmée et sa signification n'a pas été bien étudiée.

La pression artérielle. L'hypotension artérielle n'est pas constante dans l'insuffisance cortico-surrénale expérimentale; elle est cependant fréquente, surtout aux approches de la mort.

Chez l'addisonien et dans l'insuffisance surrénale aiguë de l'homme, l'hypotension est plus caractéristique.

Quelle est la part du déficit médullaire? On admet son intervention dans les syndromes cliniques. En effet, dans l'hypotension, qui est alors plus marquée que chez l'animal, les extraits corticaux n'ont qu'une action tardive ou nulle, alors que l'adrénaline est très efficace. On a cité des cas qui correspondaient à des lésions purement corticales, où la tension n'était pas modifiée jusqu'à un stade avancé (LIAN et MERKLEN 590).

Mais pourquoi la démédullarisation et la décapsulation totale, n'ont-elles qu'une faible influence sur la pression sanguine? On peut admettre le rôle vica-

riant du tissu chromaffine des paraganglions, et s'il ne s'exerce pas chez l'homme, c'est peut être parce qu'il présente des lésions, ce qui serait en faveur de la théorie surréno-sympathique de la maladie d'Addison.

Quel est le rôle du cortex surrénal ? HARTMAN (426), a vu, à l'autopsie d'un addisonien, fortement hypotendu (9 à 9,5 cm.), un tissu médullaire intact et un cortex détruit. Dans certaines hypertensions artérielles on constate une hyperplasie localisée au cortex surrénal (VAQUEZ, DONZELOT 244). L'hypertension est fréquente dans les tumeurs du cortex, et certains extraits, obtenus à partir de ces tumeurs, sont hypertensifs (JOSUE et BLOCH 501). Enfin les extraits corticaux, sans adrénaline (SWINGLE et col. 960, 961), relèvent la pression sanguine des décapsulés. Si leur action est moins nette sur l'addisonien (HOSKINS 459, 460, WRIGHT 1089, SEZARY et LENEGRE 893), elle se manifeste chez l'animal normal (LA BARRE 534), et elle empêche la chute de pression dans certains états de chocs (SWINGLE et col. 961). Quant à la désoxycorticostérone, son action hypertensive est plus marquée que celle des extraits (PLICHET 771, THORN 996, 1000, FERREBEE 269. DONZELOT et col. 245).

En définitive, on ne peut nier qu'il y ait des relations entre le cortex surrénal et la pression artérielle. Mais le mécanisme en reste obscur. On a bien attiré l'attention sur l'importance de la dépression de l'état général (adynamie, asthénie, amaigrissement) et de l'anhydrémie (WRIGHT 1089). Les extraits corticaux, en améliorant ces troubles, auraient une

action indirecte sur l'hypotension, mais il est curieux de constater, chez l'homme, que ce dernier effet est tardif et par conséquent non en rapport avec la disparition des troubles de la nutrition et de l'hémoconcentration qui est plus précoce (THORN 1002). Il faudrait admettre l'existence, dans ces extraits, d'une préadrénaline (ABELOUS 2, 12), ou faire intervenir l'action régulatrice de l'hormone corticale sur le tonus capillaire (SWINGLE et col. 960). Cette hormone maintiendrait la circulation et les échanges de liquides intra et extratissulaires.

DANYSZ (228, 229) a constaté récemment que des doses faibles de désoxycorticostérone provoquent la contraction des capillaires, ce qui est en faveur du rôle du cortex dans le maintien du tonus des capillaires.

HARTMAN (415) a même donné le nom de « cortipressine », à un principe hypertensif, actif per os, dans la maladie d'Addison. L'hormone corticale pourrait agir sur le travail du cœur (RAUSCHER 784).

La croissance. L'ablation des surrénales, même unilatérale (FERREIRA de MIRA 270) entraîne un arrêt de la croissance des jeunes animaux, qui reprend par injection d'extraits corticaux (HARTMAN et BROWNELL 425, 426). Inversement, dans certains cas d'hyperfonctionnement du cortex surrénal, on observe une croissance rapide des jeunes, sans gigantisme (puberté précoce).

En l'absence de cortex, la lactoflavine alimentaire ne serait pas phosphorylée pour donner la vitamine B 2, d'où arrêt de croissance (LASZT et VERZAR 562). L'acide flavine phosphorique peut, à défaut de cortine, rétablir la croissance.

Certaines corrélations hormonales, que nous envisagerons plus loin, avec l'hypophyse et les glandes sexuelles, peuvent également intervenir.

Les fonctions rénales. Dès 1916, MARSHALL et DAVIS (657) ayant constaté, qu'après décapsulation, l'excrétion d'urée, ainsi que l'élimination de la phénolsulfonephtaléïne, étaient réduites, avaient émis l'hypothèse qu'il existait dans le cortex surrénal une substance nécessaire au fonctionnement normal du rein. La rétention de sulfates et de phosphates chez l'addisonien apparaissait aussi comme un déficit rénal.

La plupart des auteurs font état de troubles rénaux, au cours de l'insuffisance cortico-surrénale (HARROP et col. 408, HARTMAN et col. 424). Ils se manifestent alors que la pression sanguine est encore normale et que le volume urinaire est accru, avant même les signes de faiblesse ou l'anorexie (LOEB 595). Ils disparaissent les premiers, sous l'influence de la cortine (HARROP et col. 398), ce qui est en faveur d'une déficience corticale.

Le déséquilibre hydro-chloruro-sodique a été considéré comme le résultat d'un dysfonctionnement rénal (STAHL et col. 919, 920, JIMÈNEZ DIAZ 497, GERSH et GROLLMAN 324). L'excrétion exagérée de chlorure de sodium, habituelle dans l'insuffisance cortico-surrénale, résulterait de l'incapacité du rein à produire assez d'ammoniaque, pour neutraliser les substances acides du sang; le sodium jouerait alors un rôle compensateur (J. DIAZ). Mais pour SILVETTE (901) le déséquilibre hydrique serait d'origine extra-rénale. L'administration de sel améliore les fonctions rénales des sujets décapsulés (LOEB 595).

Les altérations rénales ont été recherchées. Chez l'addisonien, on a observé de l'albuminurie et de la cylindrurie, et, à l'autopsie, de l'atrophie glomérulaire et tubulaire (Cameron 165). Après décapsulation, on note parfois un processus dégénératif des tubes contournés, qui serait d'ailleurs réversible (Mainzer 624). Nous avons constaté, pour divers chiens décapsulés, des lésions rénales. Enfin Gersh et Grollman ont bien vu une altération de la structure des reins mais sans trouble fonctionnel.

On ne sait, en définitive, s'il s'agit d'un mécanisme purement rénal ou si les altérations humorales sont liées à des modifications tissulaires ou à des troubles de la circulation. On s'est demandé encore si le rôle régulateur du cortex surrénal, dans l'élimination rénale de l'eau, s'exerce directement ou par l'intermédiaire du lobe postérieur de l'hypophyse (Stahl et col. 919, 920). Il a été question de l'antagonisme des hormones corticale et posthypophysaire, dans leur action sur la diurèse (Silvette et Britton 906, 907).

Les fonctions du système nerveux. Les addisoniens présentent divers troubles nerveux : aphorie, confusion mentale, convulsions et altération des réflexes. Chez les animaux décapsulés, on note aussi des convulsions, que l'on a rapporté au choc hypoglycémique, en relation avec l'insuffisance médullaire, mais elles peuvent apparaître en l'absence d'hypoglycémie. Ces troubles pourraient encore résulter d'une diminution de la circulation cérébrale, déjà observée dans les états de déshydratation et de choc (Loeb 595). Chez un chien décapsulé ayant eu des

convulsions intenses avant la mort nous avons constaté, à l'autopsie, une thrombose généralisée, qui nous a fait envisager un défaut d'irrigation des centres nerveux.

6. Les corrélations endocriniennes

AVEC LA MEDULLO-SURRENALE

En raison de leur contiguïté anatomique, on a pensé à l'existence d'une synergie fonctionnelle entre les deux tissus surrénaux, mais elle n'a jamais été nettement démontrée. Les arguments sont peu nombreux. On a fait remarquer que les altérations du cortex, de même que son hypertrophie, pouvaient entraîner des modifications de la médullaire, avec troubles de la pression sanguine. Dans l'anencéphalie les deux parties de la glande sont atrophiées. Enfin les zones actives du cortex et de la médullaire seraient voisines (Goormaghtigh et Elaut 352).

AVEC LE THYMUS

L'ablation des surrénales provoque une augmentation de poids ou une reviviscence du thymus. Dans la maladie d'Addison, l'hypertrophie thymique a été constatée.

Les extraits corticaux-surrénaux, comme l'adrénaline, accélèrent l'involution thymique (Hewer

446, Carriere, Morel et Gineste 176) (*). Il y aurait donc antagonisme entre cortex surrénal et thymus. Mais la question est controversée. On a parlé en effet d'une synergie fonctionnelle entre ces deux glandes (Rivoire 817). Les extraits corticaux peuvent entraîner l'hypertrophie du thymus (Scott et Bradfort 875), mais parfois sont sans action (Parhon et Enachesco 732).

Les extraits thymiques provoquent, sur le cobaye et le canard, une augmentation de poids du cortex surrénal (Tislovitz et Chodlopwska, Parhon et Cahane 729). Ces derniers auteurs rappellent que, dans certains cas de cancer du thymus, la cortico-surrénale est hypertrophiée, et que les tumeurs du thymus se retrouvent dans certains cas de syndrome de Cushing. Ils se demandent si l'hyperthymisation n'intervient pas par action intermédiaire de l'hypophyse.

AVEC LA THYROIDE

La thyroïde est hypertrophiée dans l'insuffisance surrénale (Bastenie et Maes 65), tandis qu'elle est atrophiée dans l'hyperfonctionnement cortical ou après implantation de cortex (Rokhlina 838). La thyroïdectomie a peu d'action sur les surrénales mais, si elle est pratiquée avant la surrénalectomie, la durée de survie est prolongée (Zwemer 1107, Rokhlina 838). Le cortex surrénal aurait donc une action in-

(*) Pour le thymus, la thyroïde, les parathyroïdes et l'épiphyse, certaines données essentielles ont été empruntées à l'article de Houssay « Associations fonctionnelles entre les glandes endocrines », du Traité de Physiologie de Roger et Binet, 1939, t. IV.

hibitrice sur la thyroïde, ce qui justifie l'assertion de certains auteurs que dans la maladie de Basedow la lésion initiale porterait sur les surrénales (Marine et col. 653).

AVEC LES PARATHYROIDES

Les surrénales inhiberaient aussi les parathyroïdes (Rogoff), car après corticectomie elles s'hypertrophient (Roger) et la calcémie augmente légèrement.

AVEC L'EPIPHYSE

L'ablation de l'épiphyse n'amène pas de réaction du cortex surrénal. Mais on a rapproché les deux syndromes de macrogénitosomie précoce, l'un, observé chez de jeunes garçons, aurait une origine épiphysaire, l'autre, dû à une tumeur surrénale, se rencontrerait dans les deux sexes, mais surtout chez les filles. Le cortex surrénal pourrait intervenir dans les deux cas.

AVEC LE PANCREAS

Le fait que l'hyperglycémie de l'insuffisance pancréatique expérimentale diminue après corticectomie, et que les extraits corticaux augmentent la résistance à l'insuline, font penser à un antagonisme entre les deux glandes (Aron 44). Les injections d'insuline provoquent l'hypertrophie des surrénales (Parhon et col. 735).

AVEC LA GONADE MALE

Dans l'insuffisance surrénale expérimentale, on constate de l'atrophie testiculaire, avec dégénérescence de l'épithélium séminal (Novak 715, Fitzhugh 294, Herrick et Torstveit 445). Les addisoniens sont souvent des hyposexuels (Cameron 165, Annes-Dias 36), avec lésions testiculaires (Maranon 630).

Les extraits corticaux peuvent empêcher la dégénérescence séminale des décapsulés (Fitzhugh 294) et corriger les troubles sexuels des addisoniens (Hartman et col). Pour les animaux normaux ils provoquent, sur le jeune, une maturation sexuelle précoce (Corey et Britton 209, Da Costa 215), sur l'adulte, une action gonado-stimulante (Ehrenstein et Britton 253, Kleiner et col. 525) (*) et sur le rat castré un effet analogue à celui des hormones mâles (action sur la prostate et les vésicules séminales). Avec un extrait alcoolo-acétonique, Pottenger et Simonsen (776) ont obtenu une hypertrophie testiculaire et un accroissement de la spermatogenèse.

La désoxycorticostérone est inactive sur la gonade mâle, mais elle renforce l'action de la testostérone (Dantchakoff 227); ce fait a été contredit par Caridroit (174).

L'hyperfonctionnement corticosurrénal (tumeurs), entraîne, chez le jeune garçon, une puberté précoce

(*) Un argument contradictoire a été apporté par Del Castillo, Leloir et Novelli (183) : l'administration prolongée d'extrait cortical à des rats, n'entraînerait pas de modification de poids et de structure de diverses glandes endocrines (testicule, ovaire, hypophyse).

et, chez l'adulte, par contre, une certaine régression des caractères sexuels secondaires (obésité, hypogénitalisme, féminité) (*). Chez la femme on observe des signes de masculinisation que nous décrivons par ailleurs. Callow (163) a extrait de l'urine d'une fillette, atteinte de virilisme surrénal, de l'isodéhydroandrostérone, à action masculinisante. Simpson (913), Simpson, de Fremery et Macbeth (915 bis), Broster et Vines (143) ont fait des constatations analogues. L'implantation de tissu cortical chez la femelle de cobaye provoque une masculinisation des organes génitaux externes (Hodler 447).

Par conséquent, dans certains cas pathologiques, le cortex surrénal peut élaborer des substances masculinisantes (**), ce qui est à rapprocher de la possibilité d'obtenir, à partir des principes actifs du cortex en C_{21}, des substances masculinisantes en C_{19}. D'ailleurs, il existe normalement, dans les extraits corticaux, une substance qui est, au test du chapon, cinq fois moins active que l'androstérone, et qui a reçu le nom d'*adrénostérone*. Pottenger et Simonsen (776) pensent qu'elle n'intervient pas chez la femelle. Par contre, notre maître, le Professeur Tournade (1016), considère cette substance comme une paraoortine, dont les effets restent d'ordinaire latents, mais qui pourrait provoquer, après castra-

(*) Burrows, Cook et col. (154) ont retiré de l'urine d'un homme présentant des signes de féminité trois substances stéroliques œstrogènes.

(**) Il se pourrait aussi, que la tumeur corticale résultât d'une inclusion de tissu génital, ce qui est suggéré par la contiguïté des ébauches embryologiques d'où proviennent cortico-surrénale et glandes sexuelles.

Mais Parkes (739) pense qu'une partie au moins des substances masculinisantes et œstrogènes des urines normales est d'origine surrénale.

tion ou à la ménopause, l'apparition de certains caractères sexuels secondaires du type mâle.

Il semble bien que le cortex surrénal puisse exercer une action stimulante sur la gonade mâle. Mais le mécanisme en reste inconnu (Gaunt et Parkins 316). Est-ce la cortine, par voie indirecte, ou est-ce la paracortine qui agit par action directe, comme une hormone influençant la glande sexuelle mâle ? On a signalé, chez la souris et chez l'homme (Howard 474, 475), l'existence d'une zone androgène, la zone X de Grollmann qui occupe la partie interne de l'écorce et qui disparaît à la puberté. Elle sécréterait une hormone masculinisante, différente de l'hormone vitale. Des extraits de cortex sans zone X, capables de maintenir en survie des décapsulés, sont inefficaces sur l'atrophie séminale de ces animaux (*). Cette zone s'hypertrophie, chez le mâle, après castration (Howard 474), et régresse si l'on injecte de la testostérone (Cramer et Horning 216). Howard et Grollmann ont pensé que les tumeurs corticales, a effet virilisant, pourraient intéresser la zone X.

D'autres auteurs croient plutôt à un contrôle hypophysaire de l'action gonado-stimulante du cortex surrénal. L'injection d'hormone corticotrope, à des rats castrés et hypophysectomisés, provoque une augmentation de volume de la prostate et des vésicules séminales (Davidson 231), elle est sans action en l'absence de surrénales (**).

(*) La zone X n'existerait que chez la souris femelle (Cramer et Horning 216), même pubère ; elle disparaitrait par la suite.

(**) La castration est suivie d'une hypertrophie du cortex surrénal (Hall et Korenchewski 384, Giroud et Santa 342), la signification n'est pas éclaircie. Cette opération permet une survie plus longue après décapsulation.

AVEC LA GONADE FEMELLE

Les surrénales, plus grosses chez la femelle que chez le mâle, présentent des variations de dimensions au cours du cycle œstral (ANDERSEN et KENNEDY), ZALESKY, RIDDLE, d'après ARON et HOUSSAY 462). Le cortex est plus développé chez la femelle (GIROUD et SANTA 342).

Insuffisance cortico-surrénale et gonade femelle. Après décapsulation bilatérale, lorsque les symtômes généraux s'aggravent, on constate une inhibition partielle ou totale de l'œstrus (MARTIN, SCHILLER, COREY et BRITTON, WYMAN, d'après HOUSSAY 462, BALLIF et PREDA 57), un retard d'ovulation et de lutéinisation (FRIEDGOOD et FOSTER 304) et parfois une dégénérescence de l'ovaire (NOVAK 715, FREED 299, BROWMFIELD et EVANS, FRIEDGOOD 303). Pendant la gravidité il peut y avoir avortement ou résorption fœtale (BRITTON et KLINE) (*).

Les signes d'hypofonctionnement génital (oligoménorrhée, aménorrhée, retard de règles) sont fréquents chez les addisoniennes et disparaissent par le traitement cortical (NEUMANN 706). On peut observer aussi une lactation déficiente, des intoxications gravidiques fréquentes, des lésions ovariennes et la

(*) Cependant chez les animaux qui présentent des symptômes légers et qui survivent, le cycle œstral, la fertilité et la gravidité sont conservés (LEWIS, Del CASTILLO, SCHIFFER et NICE, ZWEMER, d'après HOUSSAY 462). On a même rapporté qu'un couple de chiens décapsulés, maintenu avec de la cortine et du sel, s'est montré fécond, et la femelle a pu mettre bas des petits vivants (KENDALL d'après HOUSSAY p. 37).

stérilité (Maranon 165), une atrophie de la muqueuse utérine (Neumann 706).

Hyperfonctionnement cortical et gonade femelle. L'hyperactivité corticale, dans les cas de tumeurs, entraîne souvent la réversion des caractères sexuels femelles : pseudohermaphroditisme à la naissance, virilisme surrénal après la puberté et dans le syndrome de Cushing. Parfois on a seulement une puberté précoce, chez les sujets jeunes.

L'ablation de la tumeur corticale fait disparaître les troubles (Houssay 462, Neumann 706).

Extraits corticaux et gonade femelle. Certains extraits provoquent, sur de jeunes rats, une maturité sexuelle précoce (Britton, d'après Houssay 462, Corey et Britton 209, Migliavacca 683), une lutéinisation massive de l'ovaire (Allen et Bourne 24, Callow et Parkes 164, Migliavacca 683, 684) et une hypertrophie de l'utérus (Migliavacca 683, Engelhardt 261, Fitzhugh 294, Neumann 707).

Sur les décapsulés, ils peuvent amener la régénération des follicules (Fitzhugh 294) et le retour du cycle œstral (Corey et Britton 213).

La cortine n'est pas toujours active (Howard et Grollmann, d'après Houssay 462). L'effet de la corticostérone n'est pas connu. Mais la désoxycorticostérone exerce, sur les femelles castrées ou impubères, une action lutéinisante que sa structure, voisine de celle de la progestérone, laissait prévoir (Fremery et Spanhoff 302). Cette action est très nette sur la muqueuse utérine, après préparation à la folliculine; 1 à 1,2 mg. correspondrait à 0,5 mg. de progestérone

(Miescher et col. 681, S. Gallardo 310) (*). Mais elle est inactive sur les femelles adultes normales (Dantchakoff 227).

Hoffmann (449 à 453) aurait isolé du cortex surrénal une substance gonadotrope, distincte de l'hormone de survie, qui est soluble dans l'eau, mais non dans les solvants lipoïdiques. Injectée à des rates impubères, elle provoque une augmentation du poids des ovaires et une maturation folliculaire sans formation de corps jaune. Associée au prolan, le développement ovarien est plus net qu'avec le prolan seul, et des corps jaunes évoluent à côté des follicules mûrs. Cette substance n'apparaît qu'au moment de la maturité sexuelle et manque chez les jeunes et chez les castrats (**).

Enfin certains extraits hydrosolubles provoqueraient un retard de développement de la gonade femelle (Miller), une inhibition du rut chez la rate (Layani 570), et une action masculinisante (Hodler 447).

Les extraits corticaux pourraient donc avoir une action lutéinisante, par la désoxycorticostérone et la progestérone (Fischer et Engel 292), une action œstrogène par la substance gonadotrope d'Hoffmann et, dans certains cas, une action inhibitrice sur la gonade femelle, par des principes masculinisants, comme l'adrénostérone (Hodler 447).

(*) Pour Hohlweg (453 bis), 6 mg. correspondraient à 0,6 mg. de progestérone, au test Clauberg.

(**) D'autres principes gonadotropiques ont été extraits des surrénales (Casida et Hellbaum 181, Deanesly 232, 233, Allen et Bourne 24, Ehrenstein et Britton 253).

Fonctions sexuelles et cortex surrénal. Au cours de la gestation le cortex s'hypertrophie, avec dépôt de cholestérol dans la fasciculée (De Boissezon 113) (*). Même modification par injection d'urine de femme enceinte (De Boissezon) ou de substances œstrogènes, à doses modérées (Selye, Collip et Thompson, Nelson, d'après Houssay 462, Ellison et Burch 257). Des doses élevées, ou un traitement prolongé, entraînent, par contre, de l'atrophie (Cramer et Horning 217, Selye et Collip, Zondeck).

Les extraits ovariens n'auraient pas d'action sur la survie des animaux surrénoprives (Fischer et Engel 292). Pourtant, dans certains cas, la survie serait plus longue en période de rut (Rogoff et Stewart 834, Billman et Engel 86) et au cours de la gravidité.

La progestérone aurait, à dose suffisante, une action sur la survie des décapsulés (Greene et col. 365, Gaunt et col. 314. 315. Fischer et Engel 292. Bourne 120, D'Amour 31), tandis que l'œstrone est inefficace et même toxique (Emery et Schwaabe 260. Thorn et Engel 999. Gaunt et Hays 314. Fischer et Engel 292). C'est à la sécrétion du corps jaune de grossesse que l'on a attribué la survie prolongée des femelles gravides surrénalectomisées (Rogoff et Stewart 830, Greene et col. 365, Fischer et Engel 292). Les travaux de Giroud (338) ont confirmé cette

(*) L'hyperchlorurémie de la grossesse a été attribuée à cette hypertrophie de la cortico-surrénale (Novak 715). Les hormones sexuelles (œstradiol, progestérone, testostérone) provoquent d'ailleurs une rétention sodique et une diurèse potassique chez les chiens normaux (Thorn et Engel 998, 999).

hypothèse : le corps jaune est très riche en hormone corticale (*). Une autre explication a été donnée par THORN et HARROP (1005) : l'effet favorable de l'œstrus et de la gestation peut être rapporté à la rétention de sodium et d'eau résultant d'un excès d'hormones sexuelles.

Interprétation des relations gonado-cortico-surrénaliennes.

Qu'il y ait des relations entre le cortex surrénal et les gonades n'a rien de surprenant, puisqu'au début du développement embryologique les ébauches de ces organes sont voisines. Mais il est difficile de pénétrer le mécanisme de ces corrélations (**).

Le dysfonctionnement cortico-surrénal pourrait retentir, sur la gonade femelle, par l'intermédiaire de la préhypophyse (SHUMACKER et FIROR 897, FIROR et GROLLMANN, BRITTON, NEUMANN 707). L'ablation du cortex entraînerait un déficit préhypophysaire avec réduction de la gonadostimuline, d'où hypofonctionnement ovarien. Inversement les extraits corticaux ou les greffes, en stimulant la préhypophyse, auraient une action indirecte sur la sphère génitale. L'atrophie ovarienne des décapsulés cède aux greffes hypophysaires. Mais on ne comprend pas pourquoi après hypophysectomie l'action lutéinisante des extraits corticaux est conservée (MIGLIAVACCA 684).

(*) Pour HOHLWEG, l'action de la progestérone sur la survie serait faible. Pour SWINGLE et col. (961 bis), STEIGER et REICHSTEIN (928), elle serait nulle.

(**) CRAMER et HORNING (217) pensent à une certaine synergie entre l'ovaire et la cortico-surrénale.

Comment interpréter les syndromes surréno-génitaux, que l'on observe en clinique et qui n'ont pu être toujours reproduit chez l'animal ? On pourrait pour la puberté précoce du sexe féminin faire intervenir la substance gonadotrope du cortex, qui ajouterait son action à celle de la gonadostimuline préhypophysaire, mais cette substance n'apparaît qu'à la puberté, alors que c'est le syndrome de virilisme qui se manifeste à cette période.

Ce virilisme pourrait résulter, soit d'une tumeur de la zone X androgène, qui persisterait après la puberté, soit d'une action masculinisante de l'adrénostérone (Parkes 739) ou d'autres substances analogues provenant de la désintégration des hormones corticales. Tout cela est encore obscur.

Si le cortex surrénal paraît jouer un rôle dans la production de la gonadostimuline (Friedgood 303), il semble que la gonade femelle peut en retour avoir une influence sur les fonctions de cette glande. En effet les hormones œstrogènes provoquent l'hypertrophie des surrénales, sauf après ablation de l'hypophyse (Selye). Il y aurait donc un relai préhypophysaire. Mais les greffes de préhypophyse prolongent la survie des femelles décapsulées, alors qu'elles sont inefficaces sur les mâles et sur les femelles castrées (Emery et Schwaabe 260).

AVEC LA PREHYPOPHYSE

Insuffisance cortico-surrénale et préhypophyse. Chez l'animal décapsulé et chez l'addisonien les alté-

rations hypophysaires sont fréquentes : diminution du nombre des cellules basophiles et lésions régressives (KRAUS, BERBLINGER, CROOKE et RUSSEL, d'après HOUSSAY 462) (*).

Parmi les symptômes d'insuffisance corticale, l'arrêt de croissance, la chute de température et les modifications sexuelles ont été attribués à la déficience hypophysaire (GROLLMANN et FIROR, MARTIN), car les extraits hypophysaires les corrigent, alors que la cortine se montre inactive, dans les mêmes expériences.

Extraits cortico-surrénaux et hypophyse. Pour BRITTON (d'après CAMERON), ils provoqueraient l'hypertrophie du lobe antérieur. Pour d'autres, ils seraient inactifs (Del CASTILLO, LELOIR et NOVELLI 183, LIPPROS).

La cortine ferait diminuer l'asthénie des rats hypophysoprives (ATWELL), mais non celle du chien et du crapaud (HOUSSAY 462). Elle est sans action sur la croissance et sur la température (SHUMACKER et FIROR 897) des animaux hypophysectomisés.

Insuffisance hypophysaire et cortico-surrénale. Après ablation de l'hypophyse, le cortex surrénal présente un certain degré d'atrophie des zones réticulée et fasciculée (SHUMACKER et FIROR 897). La médullaire est peu modifiée (HOUSSAY et MAZZOCCO 473). L'hypofonctionnement cortical, qui en résulte, expli-

(*) Les noms d'auteurs de ce chapitre auxquels ne correspond pas une référence bibliographique, sont cités d'après l'article de HOUSSSAY (462), du traité de Physiologie de ROGER et BINET.

querait quelques symptômes de l'insuffisance hypophysaire : asthénie, hypotension, troubles des métabolismes glucidique et azoté (Cushing 224), fatigabilité (Lichtwitz 592). Mais les extraits hypophysaires améliorent l'asthénie et l'état des surrénales des hypophysoprives (Evans), tandis que les extraits corticaux atténuent la fatigabilité (Lichtwitz 592). C'est le lobe antérieur qui seul intervient, car la destruction du lobe postérieur est sans effet et l'implantation de tissu préhypophysaire prévient l'atrophie surrénale des hypophysoprives (Smith).

En clinique, l'hypofonctionnement hypophysaire (syndrome de Simmonds, adénomes chromophobes, tumeurs de la poche de Rathke) s'accompagne de déficience ou d'atrophie surrénale. Dans l'anencéphalie, l'hypoplasie corticale serait sous la dépendance du déficit préhypophysaire (Kohn, Mœhlig 686).

Hyperfonctionnement hypophysaire et cortex surrénal. Les syndromes cliniques d'hyperactivité préhypophysaire (acromégalie, gigantisme), présentent des signes d'hyperfonctionnement surrénal (hypertension, hyperglycémie, hirsutisme), avec hypertrophie, hyperplasie ou adénome cortical (Houssay). Nous indiquerons plus loin les discussions sur la pathogénie du syndrome de Cushing.

Extraits préhypophysaires et cortex surrénal. Ils n'empêchent pas la mort des animaux décapsulés (Evans, Houssay 462, Shumacker et Firor 897, Richter), pas plus d'ailleurs que l'implantation

de tissu préhypophysaire (*). Cependant les cas d'addisonisme, rebelles aux extraits corticaux, retirent quelque bénéfice de ces extraits (WILDER 1077).

Sur les animaux normaux ils provoquent une hypertrophie corticale (HOUSSAY et col., EVANS et col., PUTMAN, BENEDICT et TEREL), qui porte sur les zones réticulée et fasciculée (ANSELMINO et HOFFMANN 37, LATYSZEWSKI), celles-là même qui sont lésées après hypophysectomie. Le poids des surrénales augmente (DELILLE, HOUSSAY et col., SCHENK, ATWELL, MARINE, LŒSER).

L'hypertrophie du cortex surrénal, que l'on observe ordinairement après décapsulation unilatérale, n'apparaît pas en l'absence d'hypophyse, mais se produit si l'on injecte des extraits préhypophysaires (COLLIP et col., REISS et col. 803, SHUMACKER et FIROR 897).

Interprétation des corrélations cortico-surréno-hypophysaires. Pour HOUSSAY la préhypophyse développe et maintient la structure et le fonctionnement du cortex surrénal, mais il est probable que celui-ci exerce une action régulatrice sur l'hypophyse. La stimulation corticale serait assurée par la corticostimuline, sécrétée par la préhypophyse. On a d'ailleurs retiré de cette glande un principe adréno-

(*) Cependant FISCHER et ENGEL (292) ont pu obtenir des survie prolongée de chats, avec des extraits d'hypophyse. EMERY et SCHWAABE (260) sont arrivés au même résultat par implantation de greffes hypophysaires à des rats femelles surrénalectomisés ; mais elles sont inefficaces sur les rats mâles et sur les femelles ovariectomisées. Elles agiraient donc par stimulation ovarienne.

trope ou corticotrope (Anderson et Collip 32, Anselmino et Hoffmann 37), que l'on peut titrer. L'unité corticotrope est la plus petite quantité qui, injectée à des rats hypophysectomisés, de 80 à 120 gr., provoque, chez 2 animaux sur 3, une régénération des zones fasciculée et réticulée du cortex (Jores 499. Reiss et col., d'après Lichtwitz 592). Une teneur élevée en cortine des liquides du corps, supprime la sécrétion d'hormone corticotrope (Ingle et Kendall 484), puisque l'injection de grandes quantités de cortine, à des rats normaux, provoque une atrophie du cortex. Par contre, la sécrétion augmente si la cortine vient à manquer (*).

L'importance de l'hormone corticotrope est encore discutée (Bennett 76). Aron (44) pense que l'atrophie surrénale, consécutive à l'hypophysectomie, n'est peut être qu'un processus secondaire d'un phénomène général. Son élève Latyszewski, a envisagé l'existence d'un relai thyroïdien : l'injection d'extrait de préhypophyse, au lapin normal, qui fait diminuer les enclaves lipidiques de la fasciculée agirait par thyréo-stimulation car la thyroxine produit le même effet.

La corticostimuline a été préconisée dans le traitement de la maladie d'Addison (Rivoire 818).

AVEC LA POST-HYPOPHYSE

Des relations entre la post-hypophyse et le cortex surrénal ont été signalées, à propos du méta-

(*) Ainsi les relations de la préhypophyse avec la cortico-surrénale se font par l'intermédiaire d'une hormone glandotrope spécifique, de la même façon que pour les autres glandes endocrines (Jores).

bolisme ou de la répartition de l'eau et des sels (Debre, Marie, Nachmansohn et Bernard 234, Gaunt et col. 318, Winter, Gross et Ingram 1080, Silvette et Britton 906). Il pourrait y avoir antagonisme entre ces deux glandes, ainsi que le suggèrent Silvette et Britton, à propos de la régulation de la diurèse.

AVEC LA GLANDE MAMMAIRE

La cortico-surrénale pourrait jouer un rôle dans la lactation : celle-ci s'arrête après décapsulation (Schultze 866) et les extraits renferment une hormone galactogène, la cortilactine (Hartman et col. 415, 431).

Les corrélations entre la cortico-surrénale et les autres glandes endocrines apparaissent comme très complexes et cette complexité explique, dans une certaine mesure, les résultats contradictoires que nous avons parfois rapportés. Il est souvent difficile de tirer des conclusions rigoureuses.

7. La résistance organique aux infections et aux intoxications

Le rôle antitoxique des surrénales, formulé en 1856, par Brown-Sequard (144), fut défendu par Abelous et Langlois (*1895-1899*) (6) et, plus récemment, par divers auteurs. Basé d'abord sur la toxicité du sang et des tissus des animaux privés de surré-

nales, il est surtout fondé aujourd'hui sur la sensibilité de ces animaux aux toxiques, et sur l'effet protecteur des extraits corticaux.

Toxicité du sang et des tissus des animaux décapsulés. Brown-Sequard avait constaté que du sang de lapin surrénalectomisé, à l'agonie, était toxique pour un autre lapin récemment opéré, tandis que la transfusion de sang de lapin normal pouvait retarder la mort des décapsulés. Il concluait, qu'après destruction des surrénales, une substance toxique s'accumulait dans le sang. Albanese (20, 21), Abelous et Langlois (6, 8), Boinet (105 à 112) confirmèrent ces observations.

Abelous et Langlois (8) ont observé que des extraits de muscles d'animaux surrénoprives, sans effet sur des animaux sains, de même espèce ou d'espèce différente, ont une action curarisante, analogue à celle des extraits de muscles fatigués, sur les animaux décapsulés.

On pouvait, à cette époque, concevoir d'une façon simple, le rôle antitoxique du cortex surrénal, normalement capable de neutraliser les principes toxiques provenant du travail musculaire. Après décapsulation, ces substances s'accumuleraient dans le sang et dans les tissus, entraînant des signes d'auto-intoxication : asthénie musculaire, dyspnée, vomissements, diarrhée et abaissement de température (Brown-Sequard, Abelous et Langlois, Sergent et Bernard 887, Abelous et Lassalle 9). Si l'on soumet ces animaux à un travail musculaire intense, les phénomènes morbides s'accentuent (Abelous et Lan-

GLOIS 8, ALBANESE 21, BOINET 107) et la survie est plus courte (HALES, HASLERND et INGLE 382). L'effet d'extraits de muscles d'animaux surrénoprives est identique. C'est aux spongiocytes que serait dévolue la fonction myoantitoxique (L. BERNARD et BIGART 78, 79).

Diminution de la résistance aux infections et aux intoxications. Les animaux décapsulés totalement sont très sensibles aux poisons exogènes: morphine (QUESADA et col. 778, LEWIS 586, GIUSTI 346, SCOTT 873, MC KAY 616, HOUSSAY et MARENZI 470) (*) vératrine (LEWIS 586, GIUSTI 346) — atropine, nicotine, adrénaline (SCHWARTZ 872, LEWIS 586) — strychnine (CAMUS et PORAK 169) — choline (KELLAWAY 508) — curare (CAMUS et PORAK 168, LEWIS 586) — histamine (BANTING et GAIRNS 59, PERLA, MARMOSTON et GOTTESMAN 749, WYMAN 1096 bis, HOUSSAY et MARENZI 470) (**) — peptone, blanc d'œuf (BANTING et GAIRNS 59) — digitoxine, venin de cobra, toxine diphtérique (LEWIS 586), streptocoques (SCOTT 874), vaccin antityphique (PERLA et GOTTESMAN 748), etc. Cette sensibilité, nette après la décapsulation, s'atténue lorsque l'animal survit grâce à des surrénales accessoires.

Les addisoniens sont également très sensibles aux intoxications et aux infections (RIVOIRE 817), qui déclenchent chez eux des crises aiguës.

(*) La sensibilité des décapsulés à la morphine serait 400 à 500 fois plus grande que celle de l'animal normal (LEWIS 587). Elle peut servir de test pour le titrage des extraits corticaux.

(**) La sensibilité à l'histamine pourrait être aussi bien due à la suppression de la médullaire (WYMAN et SUDEN 1096 bis).

Charrin et Langlois (187 à 190) avaient observé l'action antitoxique du tissu surrénal mélangé à des poisons: nicotine, strychnine, atropine. A. Marie et Morax (651) ont obtenu le même résultat avec la toxine tétanique.

Altérations des surrénales sous diverses actions toxiques. L'hypertrophie du cortex surrénal se manifeste dans certains états qui augmentent l'autointoxication : travail musculaire intense, grossesse (Guieysse), néphrites, inanition (De Barbieri et Gambarro 60), etc.. Il en est de même après injection, à l'animal normal, de morphine (Mc Kay 616) ou d'autres substances (Deanesly 232), au cours de l'urémie expérimentale (Dopter et Gouraud 246). Dans les intoxications (As, P, Hg) ou infections expérimentales, on observe des lésions des surrénales (Charrin et Langlois 188, Oppenheim et Lœper 721 à 725). Le plus souvent, on constate une décharge lipoïdique du cortex.

Diverses infections ou intoxications graves altèrent la cortico-surrénale (Roger 821, L. Bernard et Bigard 78-79, Albrecht et Weltmann 22, Elliott 254, 255). Au cours des maladies infectieuses (diphtérie, typhoïde, grippe, pneumonie), des signes de défaillance corticale peuvent apparaître.

Enfin rappelons qu'une insuffisance cortico-surrénale latente a pu se révéler brutalement par une crise d'insuffisance aiguë ou par une mort rapide, à la suite d'intoxication ou d'infection banale. A l'autopsie on note des lésions de surrénalite aiguë.

Effet protecteur des extraits cortico-surrénaux. Ils ramènent à la normale la sensibilité des animaux

décapsulés, à la vaccination antityphoïdique (Scott et Hartmann 876, Perla, Marmoston, Gottesman 749), à la morphine et à l'histamine (Houssay et Marenzi 470, Perla et col. 749, Rose 839). Ils augmentent la résistance aux infections (Aron 44), même chez l'homme (typhoïde, fièvre ondulante, Whitehead et Smith 1074). Aussi leur emploi est recommandé, en clinique, dans les maladies infectieuses graves.

Mais l'hormone corticale serait sans action sur la sensibilité aux toxiques des animaux normaux (Benetato, Gaina et Oprisiu 76).

L'acétate de désoxycorticostérone, injecté à des rats décapsulés leur permet de se comporter comme des rats normaux (Rose 839) à l'égard des injections intraveineuses d'histamine.

Mécanisme de l'action antitoxique du cortex surrénal. Il est admis, par la plupart des auteurs, qu'après surrénalectomie, la sensibilité des animaux pour les poisons endogènes et exogènes est accrue. Camus et Porak (170) pensent à une déchéance de l'économie et des fonctions d'excrétion, hypothèse vraisemblable puisque divers métabolismes sont altérés et en particulier les processus normaux d'oxydoréduction. L'action favorable des extraits serait due alors à une stimulation des phénomènes de désintoxication et au rétablissement du métabolisme normal. On comprendrait ainsi qu'ils soient inefficaces pour l'animal sain.

Mais on peut envisager une action plus directe, puisque le cortex surrénal réagit aux intoxications et aux infections par de l'hypertrophie, de l'hyperpla-

sie ou par des modifications histologiques traduisant une hyperactivité. Goormaghtigh et Clever (351) ont vu une décharge lipoïdique de la fasciculée et de l'hypercholestérolémie, après injection de toxine diphtérique au cobaye ou au lapin. De même après injection d'urine de cancéreux (Aron 44). L'épuisement lipoïdique ne serait pas constant (Deanesly).

Si le cortex a un rôle antitoxique direct, comment l'exerce-t-il ? Est-il capable de neutraliser ou de fixer les toxiques introduits accidentellement dans l'économie ou résultant du fonctionnement normal de l'organisme ? Ou bien sécrète-t-il une substance qui est déversée dans le sang et qui possède une action antitoxique. On peut alors se demander s'il s'agit de l'hormone corticale ou bien d'une substance élaborée ou entreposée par le cortex : lipoïdes, cholestérol, vitamine C ou glutathion, dont on a, tour à tour, invoqué l'efficacité. Reste une dernière hypothèse, signalée par Aron (44), c'est le rôle du cortex dans la genèse des anticorps.

Le rôle du cortex surrénal, dans la défense de l'organisme, apparaît surtout dans l'hypothèse de Selye (878), sur la réaction d'alarme. Il interviendrait dans le premier stade d'adaptation à divers agents d'agression (froid, fatigue musculaire, toxiques, etc.).

LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Il n'est pas de syndrome bien net d'hyperfonctionnement cortico-surrénal expérimental. L'implantation de tissu cortical est souvent sans effet sur l'animal normal. Quant à l'injection d'extraits, elle permet d'observer quelques troubles que l'on rapporte à une stimulation des fonctions corticales, mais souvent elle est inefficace (HARTMAN 413).

On a signalé une augmentation de la puissance musculaire et de la capacité de travail chez le chien (BRITTON et SILVETTE 130) et chez l'homme (HARTMANN 435). La croissance et l'activité des jeunes animaux seraient accrues (SAINTON 850).

L'action sur les gonades a été observée par quelques auteurs. Chez les jeunes rats, apparition d'une puberté précoce (COREY et BRITTON 209, NICE et SCHIF-

FER 708). Chez les adultes mâles, hypertrophie des organes génitaux externes (SAINTON 850, CAMERON 165), et, chez les femelles, retard de développement sexuel (MILLER et KLINE), que l'on a attribué à l'adrénostérone (*).

Des doses très fortes peuvent entraîner une atrophie corticale (INGLE et KENDALL 484), par inhibition de la cortico-stimuline (**). Elles ne sont pas toxiques (SWINGLE et PFIFFNER 968) mais engendrent parfois quelques phénomènes d'intolérance.

Les constituants chimiques humoraux sont influencés par les extraits (THORN 995). L'inhibition de l'excrétion du sodium est nette chez l'animal (HARROP 395, THORN et col. 999, HARTMAN, LEWIS et TOBY 428), faible chez l'homme (THORN et col. 1001). On a observé aussi une diurèse potassique (HARROP et col. 397, THORN et col. 999, HARTMAN et col. 428, KENDALL 515), avec hypokaliémie (ZWEMER et TRUSKOWSKI 1118), une hyperglycémie (BRITTON et SILVETTE 132, ZWEMER et SULLIVAN 1116, LELOIR 571, etc.), une réduction de l'azotémie (BRITTON et SILVETTE 132, LOEB et col. 595, 600) et des variations du cholestérol sanguin. Mais ces modifications ne sont pas constantes (HARROP et WEINSTEIN 405).

En somme, on observe des modifications inverses de celles de l'insuffisance corticale, ce qui confirme que le syndrome humoral est bien lié au déficit du cortex surrénal.

(*) HODLER a même obtenu une masculinisation des organes génitaux externes de cobaye femelle, par implantation de tissu cortical.

(**) Cependant DEL CASTILLO, LELOIR et NOVELLI (183), n'ont constaté aucune action de l'extrait cortical sur le poids ou la structure du testicule, de l'ovaire, des surrénales et de l'hypophyse.

DONNÉES CLINIQUES

Les syndromes cliniques d'hyperfonctionnement des glandes surrénales sont dus ordinairement à des tumeurs bénignes, plus rarement malignes, qui se développent aux dépens du cortex (cortico-surrénalomes) ou de la médullaire (médullo-surrénalomes). On peut observer aussi une hypertrophie diffuse de la glande.

Les *tumeurs corticales* peuvent être rapportées aux trois types suivants : *adénomes* (corticomes) avec symptomatologie fruste, *épinéphromes bénins* et *épinéphromes malins*. Ces derniers ont l'aspect de tumeurs volumineuses, irrégulières, envahissantes, dans lesquelles on peut voir des foyers de nécrose et des zones hémorragiques. A un stade avancé, l'hyperépinéphrie cède la place à l'insuffisance.

Les corticosurrénalomes aboutissent le plus souvent à des troubles de la fonction sexuelle, qui constituent le *syndrome génito-surrénal,* beaucoup plus fréquent pour le sexe féminin (8 à 9 fois sur 10) que pour le sexe masculin.

Nous étudierons aussi quelques syndromes, d'origine surrénale contestable, et un syndrome polyglandulaire : la *maladie* ou *syndrome* de Cushing.

Le syndrome génito-surrénal

La première observation serait due à W. Gooke (*1756*). Mais le syndrome fut bien étudié par Apert (*1910*) (40, 41), par Gallais (*1912*) (309).

L'atteinte de la surrénale se traduit d'abord par des troubles morphologiques et génitaux. Les signes locaux de tumeurs sont perçus tardivement.

On distingue trois formes principales qui diffèrent par la période d'apparition des premiers symptômes, par la nature des lésions et par l'évolution.

— le *pseudo-hermaphrodisme surrénal,* lorsque l'hyperplasie corticale commence pendant la vie fœtale.

— la *puberté précoce,* chez l'enfant.

— Le *virilisme surrénal,* qui apparaît au cours de la période d'activité sexuelle.

PSEUDO-HERMAPHRODISME SURRENAL

L'hyperplasie corticale, par épinéphrome bénin remontant à la vie fœtale, peut provoquer le pseudo-hermaphroditisme surrénal. Il s'observe chez les filles, que l'on considère comme des garçons dès la naissance.

Les organes génitaux externes, les caractères sexuels secondaires (voix, système pileux) sont du type mâle, mais le liquide séminal ne renferme pas de spermatozoïdes. Comme caractères féminins, on peut observer secondairement un certain développement des seins, et un écoulement menstruel qui est pris pour une hématurie. L'état général n'est pas touché, si ce n'est dans le cas, assez rare, de tumeur maligne qui entraîne de la cachexie. Mais le plus souvent la vie est normale pour ces sujets. L'examen

clinique et radiologique ne permet pas toujours le diagnostic de tumeur.

Au cours d'une intervention chirurgicale, ou à l'autopsie, on peut voir des ovaires fibreux, sans follicules, ni corps jaune, des trompes et un utérus sclérosés, un vagin réduit, situé au niveau de l'urèthre prostatique. On peut constater aussi une hyperplasie corticale.

PUBERTE PRECOCE

Le syndrome génito-surrénal de l'enfant se manifeste par une puberté ou macrogénitosomie précoce. Le tableau clinique diffère selon le sexe, mais l'orientation vers le type mâle l'emporte.

La petite fille présente d'abord un développement physique précoce, une taille atteignant celle de l'adulte, sans gigantisme, une menstruation qui peut s'installer à l'âge de 2 ans (Wright 1089). Puis les caractères sexuels masculins apparaissent : hypertrophie du clitoris, voix masculine, hirsutisme, etc. On note une vulve infantile, l'absence de développement des seins, de l'obésité. Souvent la maladie évolue en quelques années vers la cachexie.

Le petit garçon atteint rapidement (en 3 à 5 ans) une taille d'adolescent. Les organes génitaux externes se développent, les caractères sexuels secondaires apparaissent, la force physique s'accroît. C'est le type de l'« enfant-hercule » que l'on retrouve à propos des tumeurs de l'épiphyse, qui atteignent seulement les mâles. En quelques années, les signes tumoraux se manifestent, avec état cachectique.

VIRILISME SURRENAL

Le virilisme surrénal ou syndrome d'hirsutisme d'APERT (40) apparaît, chez la femme, entre la puberté et la ménopause, de 15 à 35 ans le plus souvent.

Le début est marqué par la régression des caractères féminins : dysménorrhée, puis aménorrhée, et par la masculinisation : hypertrichose (exagération du système pileux existant et systématisation masculine), hypersthénie, voix grave, psychisme masculin. On a signalé, à cette période, une augmentation du métabolisme de base. La tension artérielle est normale ou augmentée (PASTEUR VALLERY-RADOT). La tendance à l'obésité est manifeste à la face, au cou, à l'abdomen et à la racine des membres (*).

Des modifications cutanées sont ensuite observées : sécheresse de la peau, pigmentation gris sale de la face et des avant-bras, inconstante d'ailleurs, vergetures fréquentes au niveau des flancs, de l'aine, des aisselles et des seins.

Enfin, par suite de l'évolution de la tumeur, l'insuffisance corticale fait suite à l'hyperfonctionnement. L'amaigrissement est alors rapide, la myasthénie intense, l'état général décline et aboutit à la cachexie. A ce stade, le diagnostic de tumeur peut être fait : signes physiques, radiographie, douleurs lombaires intenses avec irradiations, œdème.

Dans les derniers jours la tension s'abaisse, le pouls s'accélère, la température se dérègle, les douleurs lombaires s'intensifient et s'accompagnent de

(*) Les urines de femmes atteintes de virilisme renferment souvent des substances masculinisantes. (Voir p. 78.)

nausées et de vomissements. Les malades succombent par syncope cardiaque ou dans des crises convulsives.

La tumeur maligne évolue en 6 mois à 2 ans.

A l'autopsie, outre la tumeur ou l'hyperplasie du cortex, on constate une atrésie des organes génitaux internes.

L'ablation de la tumeur fait régresser les caractères masculins et réapparaître la menstruation (Neumann 706). L'opothérapie ovarienne est parfois efficace (Nobecourt 712).

On a signalé des cas d'hirsutisme, par tumeur des surrénales accessoires siégeant dans le ligament large (Le Lorier et col. 575, 576), dans l'ovaire (Saphir et Parker 855), et même dans le lobe droit du foie (Nava 705).

Diverses hypothèses ont été émises pour interpréter la symptomatologie particulière du syndrome génito-surrénal, en particulier la masculinisation.

Doit-on penser à l'évolution de tissu génital inclus dans la cortico-surrénale, par suite de l'origine embryologique voisine de ces deux tissus ? Faut-il faire intervenir l'hypophyse et sa gonadostimuline, ce qui rapprocherait ce syndrome de celui de Cushing ? Ou bien, certains principes corticaux masculinisants, telle l'adrénostérone, ou d'autres substances, d'élaboration anormale, exercent-elles une action particulière? On a signalé récemment l'action gonadostimulante d'une zone corticale androgène, la zone X, qui disparaît normalement à la puberté, mais peut persister et devenir le siège de tumeurs (Howard 474, 475). Nous avons envisagé ces hypothèses à propos de l'étude des corrélations endocriniennes.

Le syndrome surréno-vasculaire

En 1904, VAQUEZ a vu, dans un cas d'hypertension artérielle pure, l'hyperplasie considérable d'une surrénale.

A l'autopsie d'athéromateux et de brightiques, des lésions des surrénales ont été observées (MENETRIER, VAQUEZ, AUBERTIN, WIDAL).

JOSUE (500) a désigné, sous le nom de syndrome surréno-vasculaire, l'hypertension qui s'accompagne d'athérome, d'hypertrophie cardiaque et d'hyperplasie des surrénales. L'ablation d'une surrénale ou la splanchnectomie peut améliorer beaucoup l'état du malade.

On a pensé à un médullo-surrénalome, mais souvent le cortex seul est touché.

Le syndrome de Cushing

Le syndrome de CUSHING, isolé en 1932, est caractérisé par une obésité de type particulier, par des manifestations cutanées, des troubles des fonctions génitales, de l'hypertension, de l'ostéoporose et de l'hyperglycémie. Il frappe le plus souvent des femmes jeunes (3/4 des cas) (*).

L'obésité est constante et parfois très marquée. Elle affecte la tête (aspect pleine lune de la face), le

(*) Nous décrivons ce syndrome d'après les articles de LICHTWITZ (591), de CORNIL (214).

cou, le thorax, l'abdomen et la racine des membres respectant les extrémités des membres, comme dans le virilisme surrénal.

Les manifestations cutanées consistent en vergetures et en hypertrichose. *Les vergetures,* de couleur rouge violacé, se montrent sur l'abdomen, les hanches, les cuisses et les épaules. *L'hypertrichose* siège au visage, au thorax et sur les membres.

Les fonctions génitales sont troublées : quelques modifications des caractères sexuels primaires et secondaires, mais surtout oligoménorrhée ou aménorrhée, rebelle à tout traitement. La folliculine et l'hormone gonadotrope disparaissent des urines.

L'hypertension, fréquente, est modérée (max. 18-22; min. 10-13), il est vrai qu'il s'agit de sujets jeunes. Elle s'accompagne de céphalée, de symptômes cardiaques, vasculaires (sclérose, hémorragie rétinienne) et rénaux.

L'ostéoporose, observée dans 27 cas sur 50, atteint les os spongieux, vertèbres et côtes surtout ; elle est douloureuse, spontanément ou à la pression. Elle est réfractaire au calcium, même associé au cholestérol et aux rayons ultra-violets. Parfois on note un tassement vertébral, avec enfoncement de la tête entre les épaules.

Les modifications hématologiques, légères, consistent en polyglobulie et leucocytose. Quelques signes neurologiques et oculaires sont aussi rencontrés.

Le syndrome humoral est de connaissance récente, à part l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie. Le taux du glucose sanguin peut atteindre 1 gr. 50 à 2 gr. par litre ; la glycosurie, alimentaire au début, peut devenir constante. La cholestérolémie peut s'élever à 3, 4 et même 7 gr. par litre. La calcémie est normale ou subnormale. L'hypernatrémie a été constatée (Mac Quarie et col. 619, Anderson et col. 34, 35, Baudoin et col. 69), de même l'hypokaliémie (Mc Quarrie, Anderson, Baudoin). Ces modifications sont donc inverses de celles de la maladie d'Addison. L'élimination urinaire d'hormone corticale est accrue (Giroud et col. 336, Baudoin et col. 69). Le métabolisme basal présente des variations diverses.

L'évolution dure 4 à 7 ans, en général. La mort peut survenir par aggravation des troubles (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque), mais surtout à l'occasion d'une affection intercurrente d'origine pulmonaire, digestive, nerveuse ou cutanée.

A *l'autopsie,* les glandes endocrines montrent des signes d'altération. *L'hypophyse* présente ordinairement un adénome basophile du lobe antérieur, quelquefois une simple hyperplasie. On trouve souvent un adénome ou une hypertrophie du *cortex surrénal.* Les *ovaires* sont atrésiés. La *thyroïde* et les *parathyroïdes* sont atrophiées.

La pathogénie de ces troubles a été fort discutée. Avant Cushing le syndrome était attribué à un hyperfonctionnement cortico-surrénal, en raison de l'existence d'adénomes corticaux et des bons résultats obtenus par exérèse de la surrénale. Mais par-

fois les surrénales sont intactes et l'on ne pourrait invoquer qu'une hyperactivité fonctionnelle.

Cushing a montré la fréquence des adénomes basophiles de l'hypophyse, souvent difficiles à voir à l'examen macroscopique. Il distingue d'ailleurs deux types de lésions, selon que l'adénome hypophysaire est isolé ou associé à une altération des surrénales ou d'autres glandes. Le syndrome de Cushing s'opposerait au syndrome de Simmonds.

En faveur de l'origine hypophysaire il faut retenir les bons effets de la radiothérapie de la glande pituitaire, qui fait disparaître obésité, ostéoporose, aménorrhée, hyperglycémie et hypercholestérolémie. Par ailleurs, certains extraits hypophysaires totaux réalisent, sur le sujet normal, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie.

Cependant il existerait des cas sans lésion hypophysaire, mais avec atteinte des surrénales, isolée ou coexistant avec des tumeurs du thymus, de la thyroïde ou des ovaires. C'est pourquoi Bauer (70) pense qu'il s'agit d'un syndrome cortico-surrénal qui peut être primitif par tumeur corticale, ou secondaire par excès de corticostimuline hypophysaire (adénome basophile ou hyperplasie). C'est aussi l'opinion d'Anderson, Haymaker et Joseph (35). Le dysfonctionnement génital ou thyroïdien peut aussi intervenir.

A ces arguments anciens, il faut en ajouter de nouveaux. Les modifications sanguines et urinaires sont inverses de celles de l'insuffisance corticale. (Anderson et col. 33). Les extraits de sérum et d'urine de malades, obtenus par les méthodes habituelles de préparation des extraits cortico-surrénaux, peu-

vent prolonger la vie de rats décapsulés (Anderson et Haymaker 33). Le régime hyperpotassique et hyposalé a donné de bons résultats dans un cas de maladie de Cushing (Anderson et Haymaker).

Beaucoup d'auteurs croient à une double origine hypophysaire et surrénale (Houssay 462, Baudoin 69). On a également envisagé un syndrome pluriglandulaire avec hyperfonctionnement hypophysaire, cortico-surrénal et lutéinique, associé à un hypofonctionnement ovarien et thyroïdien, et intervention possible des centres nerveux voisins de l'hypophyse (Cornil).

LES HYPOTHÈSES EXPLICATIVES SUR LES FONCTIONS DE LA CORTICO-SURRÉNALE

Tour à tour, les physiologistes, qui ont étudié les fonctions du cortex surrénal, ont accordé, à un trouble déterminé de l'insuffisance corticale, la prééminence sur les autres. Ils l'ont considéré comme primitif, comme essentiel dans la pathogénie des signes de déficience de la glande, et ils se sont efforcés de démontrer que tous les autres en dérivaient. Au fur et à mesure que la contradiction était apportée, les expériences se multipliaient et des arguments nouveaux surgissaient. A tel point, qu'en une dizaine d'années, en tous pays, des travaux innombrables, d'inégale valeur, ont été publiés. Nous avons indiqué, dans notre étude analytique, lorsque cela nous à paru utile, l'opinion soutenue par tel ou tel auteur, sur un point particulier de la physiologie de la cortico-surrénale. Aussi nous ne rapporterons pas, dans ce chapitre, toutes ces interprétations, mais seulement les hypothèses générales sur les fonctions corticales.

HYPOTHESE DE SWINGLE ET PFIFFNER (973)

La cortico-surrénale aurait un rôle essentiel dans la régulation du volume du sang circulant à travers le système vasculaire, ainsi que dans les échanges liquides entre le sang et les tissus. C'est une théorie circulatoire (SELYE 878).

Après ablation de la glande, apparaîtrait une modification du tonus capillaire (SWINGLE et col. 960) ou de la perméabilité vasculaire et cellulaire. Il se produirait une fuite plasmique vers les tissus, une « vasodiaplasmie » (GRADINESCO et SANTA), d'où hémoconcentration et augmentation de l'eau des tissus. Il y a aussi accroissement de la diurèse (HARROP). La concentration sanguine, trouble primordial, entraînerait une réduction du volume du sang circulant, et par suite un collapsus circulatoire, avec chute de pression sanguine. La preuve de l'intervention du cortex est apportée par l'expérience, désormais classique, de SWINGLE et PFIFFNER : l'hémoconcentration cède aux injections d'extraits corticaux, sans apport d'eau alimentaire, même si l'état de l'animal surrénalectomisé est aggravé par injection intrapéritonéale de glucose. L'eau n'avait donc pas quitté l'organisme, et la cortine, rétablissant la perméabilité capillaire, provoque une mobilisation des liquides, avec restauration du volume sanguin. Dans cette expérience le taux du chlorure de sodium plasmatique reste bas, ce qui indiquerait que le déséquilibre chloruro-sodique est secondaire. L'hormone corticale amène ainsi, sans rétablissement de la teneur normale du sérum en électrolytes, une distribu-

tion normale de l'eau entre les cellules et les liquides du corps (Swingle et col. 952). Un autre argument a été donné par Swingle et col. (918, 959), c'est qu'après injection de cortine, il y a d'abord une baisse du sodium parce que la réhydratation est la première manifestation de la restauration sanguine. La redistribution des liquides précède la redistribution des électrolytes. Celle-ci apparaît quelquefois, mais pas toujours, sans apport extérieur (Swingle et col. 957). Ces ions semblent provenir des réserves intracellulaires.

Quant à l'augmentation de l'eau des tissus, elle ne concerne que l'eau intracellulaire (Harrop 393), car le volume du liquide interstitiel est diminué. On peut expliquer ce phénomène par la réduction du taux du sodium extra-cellulaire, qui amène un abaissement de la pression osmotique, et le passage de l'eau dans les cellules. Il en résulte un état de déshydratation des tissus.

La perte de sodium, par les urines, serait compensée par un accroissement du taux du potassium. Mais comment la diurèse sodique, admise par tous, dérive-t-elle de l'anhydrémie ? Il y a là un mécanisme encore inconnu (Swingle et Pfiffner 973), ce qui fait supposer que l'hormone corticale régit non seulement les mouvements de l'eau dans l'organisme, mais encore les échanges ou le métabolisme du chlorure de sodium, du potassium et même d'autres électrolytes. En 1937, Swingle (952) a donné une interprétation de la concentration sanguine après décapsulation. L'hormone corticale pourvoit à l'établissement de l'équilibre entre les réservoirs d'eau

du corps, intra et extracellulaires. Le sodium est le cation important des liquides extracellulaires et le potassium l'ion principal des liquides intracellulaires. La distribution des liquides du corps est réglée sur la distribution de ces deux ions. En l'absence de cortex, les électrolytes extracellulaires (Na et Cl) diminuent, leur excrétion par les reins augmente et ils traversent les membranes cellulaires pour passer dans les cellules. En même temps il y a rétention rénale du potassium et enrichissement des cellules en cet ion. Le résultat de cette accumulation d'électrolytes dans les cellules entraîne un déplacement d'eau des espaces extracellulaires vers les cellules. D'où diminution du volume sanguin et de la pression artérielle, augmentation de la concentration du sang et état de collapsus dû à la déshydratation.

HYPOTHESE DE LŒB (600)

Pour Lœb, la déficience sodique est primordiale. Dans l'insuffisance cortico-surrénale, l'élimination urinaire de sodium est exagérée, elle entraîne une excrétion accrue de chlore, de bicarbonates et d'eau. La perte de sodium n'est pas la conséquence de l'hémoconcentration, car elle est supérieure à la perte d'eau (Lœb 600). D'autre part, des expériences de Gilman (329), que nous avons citées, ont établi que la soustraction de sels de sodium à l'organisme, peut provoquer une concentration du sang. Ce dernier trouble peut être aussi la conséquence de l'excrétion accrue de l'eau par les urines. La perte d'eau des espaces interstitiels résulterait de la diminution du taux du sodium extracellulaire.

L'hyponatrémie consécutive au départ de sodium serait compensée par l'accroissement du potassium plasmatique, afin de rétablir l'équilibre osmotique. Mais l'ion potassium très toxique, provoquerait des troubles de l'insuffisance corticale. Le rôle pathogène de la perte de sodium, envisagé par Lœb, ne serait que secondaire, car un taux relativement bas de sodium dans le sang est bien toléré par les animaux normaux. Et l'état des décapsulés est amélioré par la cortine, alors que peut persister le déficit salin.

Comme objection à l'hypothèse de Lœb, une sévère insuffisance corticale a pu être observée en l'absence d'hyponatrémie (Swingle et col. 958). Chez l'opossum et la marmotte, on constate, après décapsulation, une rétention sodique et cependant les signes habituels de déficience apparaissent. Il est vrai que Lœb (597) fait remarquer que l'on ne peut faire état d'observations sur ces animaux, en raison de leur alimentation et de leur genre de vie. Britton et Silvette (138) ont vu, en effet, que privés d'eau et de nourriture, ils présentent une diminution du sodium sanguin.

Dans une hypothèse plus large, l'hormone corticale assurerait la régulation de la teneur en sodium et en eau, du sang et des tissus (Lœb, Atchley et col. 600, Harrop 394), en agissant sur l'excrétion rénale de ces substances.

HYPOTHESE DE LA RETENTION POTASSIQUE

Kendall et ses collaborateurs de la clinique Mayo (512), d'une part, Zwemer (1110) et ses colla-

borateurs, d'autre part, ont soutenu le rôle important du cortex surrénal dans la régulation du potassium. L'exérèse de ce tissu entraîne une rétention potassique, qui est plus constante que la perte de sodium et que l'hypoglycémie. Ces dernières modifications peuvent être obtenues par d'autres moyens sans que des symptômes analogues à ceux de l'insuffisance surrénale apparaissent (Zwemer 1110).

Le potassium chasserait le sodium du sang et des tissus. Les variations de ce deuxième élément seraient secondaires. Le potassium aurait un rôle médiateur dans la régulation des hydrates de carbone (Kendall) ; lorsqu'il est en excès dans l'organisme, il empêche l'accumulation du glycogène dans le foie et dans les muscles (Silvette, Britton et Kline 908), mais il provoque alors de l'hyperglycémie.

D'autres arguments ont été apportés. L'hormone corticale fait baisser la kaliémie des animaux normaux (Zwemer et col. 1116, 1118) ; elle les protège contre l'effet nocif du potassium (Zwemer et Truskowski 1117). Sur l'animal décapsulé elle corrige les modifications sanguines et tissulaires du potassium, et provoque une diurèse potassique (Wilder, Kendall 1076).

Dans cette hypothèse les migrations de l'eau n'ont pas reçu d'interprétation.

Le rôle pathogène de la rétention potassique pourrait intervenir, car l'injection de doses élevées de potassium, à des chats normaux, provoque des troubles rappelant ceux de l'insuffisance corticale (Zwemer et Truskowski 1117). On rapporterait en particulier à l'excès de K l'asthénie et l'arythmie cardiaque (Zwemer 1110).

HYPOTHESE DE BRITTON ET SILVETTE (135)

Les modifications glucidiques auraient un rôle primordial dans l'insuffisance cortico-surrénale, selon Britton et Silvette (133, 137). Après décapsulation, elles sont observées chez tous les animaux (chien, chat, lapin, cobaye, rat, singe, opossum, marmotte, etc...), alors que celles du sodium peuvent varier avec les espèces. Les altérations de la glycémie et des réserves glucidiques du foie et des muscles, seraient précoces (Britton 124, Pico-Estrada 767). Elles seraient importantes à la phase terminale (Swingle 949, 950, Leloir 571). Les extraits corticaux les corrigent, alors que le régime hypersalé n'a pas beaucoup d'effet.

Mais l'hypoglycémie ne serait pas un signe constant (Leloir 571), ni précoce (Swingle, Leloir), ni spécifique (Leloir), de l'insuffisance corticale. Pour Lœb et Harrop, les troubles du métabolisme des glucides sont dus à l'inanition. A quoi Britton et Silvette répondent qu'ils sont moins nets chez des chats à jeun depuis douze jours que chez des chats surrénalectomisés. La moitié du glycogène disparaît, alors que même dans le diabète la perte ne dépasse pas 17 % (Britton 125, 133, 139).

On a rendu responsable de l'hypoglycémie le déficit médullaire. Mais l'évidement de la moelle ne provoque pas un tel trouble ou n'entraîne que des modifications transitoires. De plus les extraits corticaux ont une action hyperglycémiante, niée par quelques auteurs, mais reconnue par beaucoup d'autres. Et si l'on doit faire intervenir leur action stimulante

sur l'adrénalino-sécrétion, elle est insuffisante à expliquer l'hyperglycémie (Zunz et La Barre 1105). On peut enfin admettre, d'après l'opinion de Verzar, que la cortine agit en rétablissant l'absorption des glucides.

Dans cette hypothèse le déséquilibre hydrominéral, qui serait secondaire, ne paraît guère envisagé. Aussi la théorie hydrocarbonée de Britton est elle assez contestée. Il n'est pas douteux qu'après décapsulation totale, ou dans la maladie d'Addison, le métabolisme des glucides soit troublé, mais la part du cortex surrénal n'est pas encore bien établie et rien ne prouve de façon nette qu'elle soit directe.

HYPOTHESE DE VERZAR (1029)

En comparant l'insuffisance cortico-surrénale à l'intoxication par l'acide monoiodacétique, ou par la phloridzine, Verzar a constaté (1037, 1038, 1040) que, dans les deux cas, l'absorption intestinale des glucides et des lipides était réduite et que la contraction musculaire était compromise. Comme l'acide iodacétique entrave les processus de phosphorylation, c'est par le même mécanisme que doit agir le déficit cortical.

En l'absence de cortex, l'absorption sélective du glucose, par l'intestin, ne se manifeste plus, et l'utilisation des autres sucres est également diminuée. L'ingestion de glucose est encore mal tolérée par les animaux décapsulés (Laszt et Verzar 563), alors que

l'acide hexosephosphorique est bien supporté. C'est donc l'absence de phosphorylation qui est la cause des troubles d'absorption des glucides. On peut admettre, dans les tissus, une inaptitude semblable à utiliser le glucose (Laszt et Verzar 563).

Du fait de l'altération du métabolisme des glucides, la resynthèse du glycogène hépatique et musculaire est compromise chez les décapsulés. Après contraction musculaire, le phosphagène n'est pas reconstitué d'où accroissement des phosphates minéraux et élimination de créatine. De plus l'acide lactique n'est pas détruit, par suite d'un ralentissement des processus d'oxydation.

L'aneurine et la lactoflavine alimentaires sont phosphorylées, pour donner les vitamines B 1 et B 2, qui interviennent dans la dégradation des glucides, au niveau des cellules et dans la croissance. Aussi, chez les décapsulés, ces substances ne sont pas utilisées d'où carence en vitamines B. Par contre, l'acide lactoflavine phosphorique est absorbé. Le ferment jaune de Warburg, qui se forme à partir de la vitamine B 2, serait en quantité insuffisante dans l'organisme de l'animal privé de surrénales.

Le métabolisme des graisses est également troublé : absorption intestinale réduite ; mobilisation, à partir des dépôts, entravée, en raison d'un arrêt de la phosphorylation.

La résorption sélective, par l'intestin, de certains acides aminés serait diminuée (Laszt 556).

Comme conséquence, on peut envisager l'inani-

tion, l'abaissement du métabolisme de base, les troubles de la thermogenèse et de la contraction musculaire, les troubles digestifs et énergétiques, l'arrêt de la croissance, qui sont caractéristiques de l'insuffisance cortico-surrénale.

La cortine rétablit l'absorption des glucides, des lipides, du glycérol, du cholestérol et de la lactoflavine, ainsi que la mobilisation des graisses de réserve.

Donc le cortex aurait pour rôle essentiel de permettre l'accomplissement d'un processus chimique aussi nécessaire au fonctionnement du muscle, qu'à l'assimilation des glucides et des lipides, voire des vitamines et des acides aminés : la phosphorylation.

Dans une certaine mesure, ces troubles d'absorption, ceux des glucides en particulier, peuvent influer sur l'équilibre hydrominéral (Verzar et Laszt 1045). En effet, l'injection de solutions hypertoniques de glucose dans des anses intestinales ligaturées amène, chez des rats décapsulés, une diffusion de sels de sodium qui entraîne une grande quantité d'eau (Mc Dougall et Verzar 615). L'hyperkaliémie pourrait être consécutive à la perte de sodium, mais l'hyperazotémie n'est pas expliquée. Les modifications du métabolisme de l'eau et de l'azote seraient secondaires (Riml 814).

Deuel (240) reproche à l'école de Verzar d'opérer sur des animaux parvenus à un stade avancé d'insuffisance, pour lesquels la déficience de l'absorption serait due aux troubles du métabolisme des sels.

En résumé, si l'école suisse de VERZAR a donné une explication du mécanisme de certains troubles des animaux décapsulés ou des addisoniens, elle paraît insuffisante à interpréter le déséquilibre hydrominéral.

CONCEPTIONS DIVERSES

JIMENEZ-DIAZ (497) a envisagé comme trouble primitif de l'insuffisance cortico-surrénale une altération des fonctions rénales. Il y a diminution de la réserve alcaline et de l'ammoniurie (*). Le rein étant incapable de produire assez d'ammoniaque pour neutraliser les substances acides du sang, c'est le sodium qui joue le rôle compensateur. Par ailleurs, DIAZ accepte les conclusions de VERZAR.

Des troubles de l'activité rénale ont été signalés par ROSENOW et HARROP, WIDENHORN et WEINSTEIN, RIGLER, sur des souris décapsulées. Et sur des addisoniens, ROSSIER a constaté une diminution du pouvoir d'élimination de l'eau. L'altération rénale pourrait entraîner un trouble de résorption du chlorure de sodium (STAHL et col. 919).

RIVOIRE (815) a pensé que les modifications de la glutathionémie avaient un rôle pathogène dans l'asthénie de l'insuffisance corticale. Comme le glutathion réduit participe au métabolisme des glucides, la diminution de son taux amènerait des troubles de ce processus. Enfin, dans une certaine mesure, la sensibilité des décapsulés et des addisoniens pour les

(*) La formation d'ammoniaque est réduite pendant la maladie d'Addison, surtout durant les périodes d'exacerbation (LOEB, ATCHLEY et STAHL 600).

toxiques, pourrait être en rapport avec la déficience en glutathion réduit.

On a fait état de théories de l'augmentation de l'azote non protéique, et de l'intoxication par l'histamine (Lucas 610). A cette dernière, la théorie de Selye a donné un regain d'actualité.

HYPOTHESE DE SELYE

En 1936, Selye (877, 878) a décrit, sous le nom de *réaction d'alarme,* un syndrome non spécifique, dans lequel interviendrait le cortex surrénal.

Lorsqu'on soumet un animal (rat) à une agression quelconque (*non specific damage*) : froid, incision chirurgicale, exercice musculaire forcé, intoxication avec doses subléthales de diverses drogues (adrénaline, atropine, morphine, formol), un syndrome typique apparaît, dont les éléments sont indépendants de la nature de l'agression.

Ce syndrome se développe en trois stades. Au cours du premier stade, de 6 heures à 48 heures après l'agression, on observe l'atrophie du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques, avec image de destruction cellulaire brutale. On note une migration des liquides vers les espaces interstitiels, avec hémoconcentration et hypochlorurémie, œdèmes et épanchements pleuraux et péritonéaux. On constate encore une disparition de la graisse tissulaire, une perte de tonus musculaire, une chute de température, des ulcérations gastro-intestinales, une décharge de lipoï-

des corticaux et de substance chromaffine, et parfois une hyperémie de la peau et de l'exophtalmie. Il y a des lésions des reins, du pancréas et des glandes génitales et une hyperplasie du cortex surrénal atteignant 40 %.

Si l'on continue l'action de l'agent agressif, les perturbations disparaissent : c'est le deuxième stade, celui de l'adaptation. Cependant, les surrénales sont encore hypertrophiées, mais elles récupèrent leurs granules lipoïdiques, tandis que les cellules chromaffines de la médullaire montrent de la vacuolisation ; de nombreux éléments basophiles apparaissent dans la pituitaire ; la thyroïde est hyperplasiée, les gonades atrophiées. La croissance générale du corps s'arrête et la lactation cesse, comme si l'hypophyse ne produisait plus les hormones de croissance, la gonadostimuline et la prolactine, afin de se consacrer à l'élaboration de principes plus urgents, thyréo et adrénotropiques. L'animal devient résistant, il est adapté aux « stimuli d'alarme ». Si l'on poursuit le traitement avec des doses faibles, les animaux acquièrent une résistance telle que leurs organes font retour à la normale. Mais si l'on continue trop longtemps la résistance disparaît, on arrive à la phase d'épuisement et l'animal succombe avec des symptômes semblables à ceux du premier stade. C'est le troisième stade du syndrome.

Le premier stade appelé « réaction d'alarme » représenterait un effort général de l'organisme pour s'adapter à de nouvelles conditions. Il a été comparé aux réactions générales de défense, comme l'inflammation et la formation de corps immuns. Mais cer-

tains symptômes rappellent ceux de l'insuffisance cortico-surrénale : hypotension, anhydrémie, hypoglycémie, hypothermie, faiblesse musculaire, ulcérations gastriques et intestinales. Aussi SELYE a conclu que les symptômes observés après l'ablation des surrénales constituent une réponse aux stimuli d'alarme. L'exposition à basse température, la fatigue musculaire et les toxiques qui font diminuer la glycémie, agissent comme stimuli d'alarme.

Les surrénales joueraient un grand rôle dans le premier stade d'adaptation de l'organisme à certaines actions nocives, tandis que les tissus périphériques interviendraient dans l'adaptation définitive. C'est pourquoi les animaux adaptés au froid, à la fatigue musculaire et aux toxiques sont résistants à ces agressions, même s'ils sont décapsulés, alors que les décapsulés sont plus sensibles que les animaux normaux, en raison de l'absence de cortico-surrénale qui participe à la défense de l'organisme.

Pour SELYE toutes les modifications de l'insuffisance cortico-surrénale : hémoconcentration, hypoglycémie, hyponatrémie, rétention potassique, déficience de phosphorylation et augmentation de l'azote non protéique sont des symptômes plutôt que des causes du syndrome observé.

Les symptômes d'alarme sont semblables à ceux de l'intoxication par l'histamine, ou aux chocs chirurgicaux et anaphylactiques. Aussi SELYE pense qu'ils sont dus à la mise en liberté d'un métabolite toxique (histamine ou autre composé voisin) qui normalement serait neutralisé par les surrénales.

Leblond a repris les expériences de Selye et décrit un « syndrome non spécifique ». Une hyperplasie du cortex surrénal est la réponse de l'organisme à toute agression grave ; il y a décharge de cortine. Si la glande répond favorablement à l'excitation de la cortico-stimuline, les signes cliniques et humoraux de la réaction d'alarme disparaissent vite. Chez l'animal hypophysectomisé, la cortico-surrénale ne présente aucune modification dans la réaction d'alarme. Ce serait l'hypochlorémie qui déterminerait l'hypersécrétion de corticostimuline par l'hypophyse.

Kendall et Ingle (514), qui se sont ralliés à la théorie de Selye, admettent que les troubles graves observés après surrénalectomie sont tous des symptômes et non des causes de l'insuffisance corticale. Mais ils n'acceptent pas que le trouble primaire soit une augmentation de l'histamine ou d'une autre substance semblable. Il y aurait plutôt impossibilité de résister à un changement violent et brusque dans la concentration ou la distribution des électrolytes, et ils pensent que le potassium est peut-être l'un des métabolites toxiques avancés par Selye. Dans tous les cas susceptibles de provoquer une réaction d'alarme, il y a en effet augmentation du potassium sérique. L'adaptation ne peut pas prévenir une telle modification, mais elle permet à l'animal d'en supporter les effets.

*
**

De l'examen de toutes ces hypothèses qui, depuis une dizaine d'années, ont suscité de nombreux travaux, se dégage une conception générale exprimée

déjà, en 1932, par HARTMAN et ses collaborateurs (424, 425). Le cortex surrénal ne protège pas seulement l'organisme contre l'effet de la fatigue musculaire, contre les toxiques endogènes et exogènes, contre les variations de température, mais il intervient encore dans la distribution de l'eau, des électrolytes et de beaucoup d'autres substances (glucides, lipides, protides, vitamines, glutathion et autres composés azotés), dans le sang et dans les tissus. Il paraît nécessaire au fonctionnement normal des appareils digestif, respiratoire, circulatoire et rénal, du système nerveux, des autres glandes endocrines, etc.. Il semble donc avoir une importance, pour chaque fonction tissulaire (HARTMAN et col. 424, 425, BRITTON 125, ZWEMER et SULLIVAN 1115). Ainsi le rôle vital de la cortico-surrénale, entrevu il y a longtemps, établi par les expériences d'ablation élective des tissus surrénaux, est confirmé par tous les travaux effectués sur les troubles organiques et sur les modifications humorales, que l'on observe chez l'animal décapsulé, et chez l'homme, présentant un syndrome d'Addison ou tout autre état de dysfonctionnement des glandes surrénales.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INSUFFISANCE CORTICO-SURRÉNALE

Les méthodes employées

LA SURRENALECTOMIE

Nous avons procédé à l'ablation de la surrénale en usant de la technique suivante :

a) *Préparation de l'animal.* Le chien préalablement lavé est fixé sur la table d'opération, en position ventrale. Sa région lombaire, tondue, puis rasée, est largement badigeonnée à la teinture d'iode.

b) *Anesthésie.* Elle a été obtenue tantôt par l'éther, tantôt par le chloroforme. Dans ce dernier cas, afin de prévenir, autant que possible, des accidents syncopaux, l'animal recevait une demi-heure auparavant une injection d'atropine-morphine (1 mgr. du premier alcaloïde, 5 mgr. du second, par kgr.).

c) *Opération.* On observe les règles d'une asepsie rigoureuse. La région opératoire étant bordée de champs, on incise la peau, de la crête iliaque à la dernière côte, parallèlement à l'épine dorsale, à 2 ou 3 cm. en dehors d'elle. On incise le feuillet postérieur de l'aponévrose, qui engaine la masse musculaire sacro-lombaire. De cette masse, ainsi découverte, on dégage la face profonde en rompant ses attaches à l'aponévrose du transverse, à l'aide d'une pince courbe ou de la pointe de ciseaux mousses (au cours de cette préparation on coupe nerfs et vaisseaux lombaires), fig. 1.

Les muscles sacro-lombaires étant réclinés, au moyen d'écarteurs, vers la colonne vertébrale — ceci jusqu'à la fin de l'opération — on coupe le plus près possible de ses insertions apophysaires, l'aponévrose

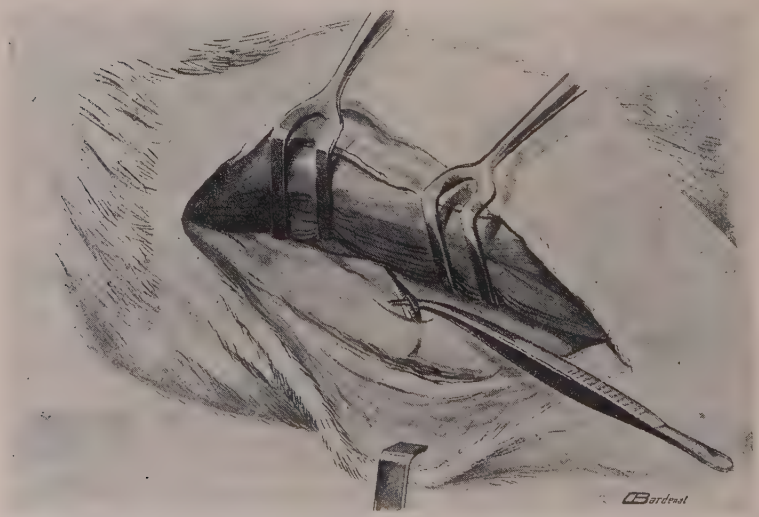


Fig. 1. — *La masse musculaire sacro-lombaire est réclinée vers la colonne vertébrale. Les vaisseaux lombaires vont être sectionnés entre deux ligatures.*

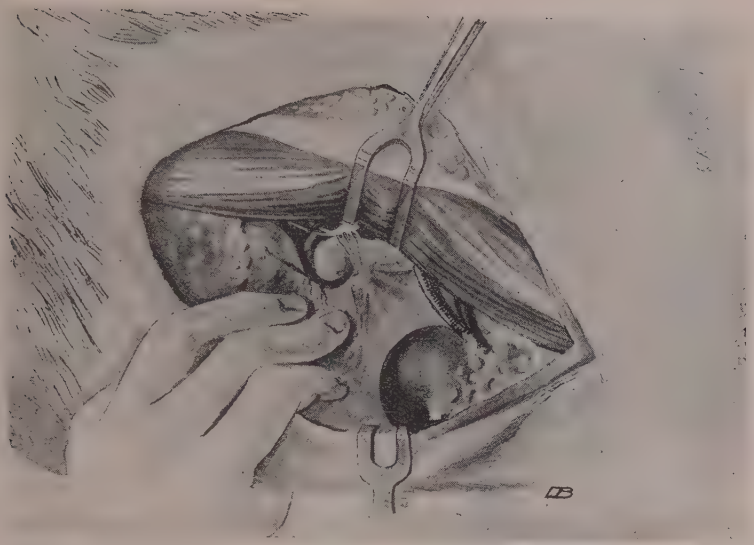


Fig. 2. — *La surrénale apparaît après abaissement du rein.*

du transverse. La région rénale apparaît. L'opérateur, des derniers doigts de sa main gauche, écarte la lèvre externe de la plaie, tandis que, de l'index, il abaisse le rein et du même coup la surrénale, fig. 2. Celle-ci se reconnaît à sa forme ovoïde, légèrement étranglée en son milieu, à sa coloration jaune clair. La veine lombo-surrénale la croise transversalement.

Du doigt entouré d'une compresse, on décolle prudemment la séreuse péritonéale de ses attaches à la face antérieure de l'organe.

On lie la veine lombo-surrénale près du muscle sacro-lombaire, puis on place une pince de Péan sur cette même veine, juste en dehors de la surrénale. Le vaisseau est coupé entre la ligature et la pince, puis lié en dedans de cette pince, sur laquelle l'opérateur, de sa main gauche, exerce une légère traction. On

immobilise ainsi la glande, ce qui permet d'en libérer le bord interne, le bord externe et le pôle inférieur, par section du tissu conjonctif ambiant et des nerfs qu'il contient. Ce temps, qui est le plus délicat de l'opération est singulièrement facilité par l'emploi du crochet à surrénale du Professeur TOURNADE: il s'agit d'une sorte de sonde cannelée, à extrémité recourbée et tranchante sur son bord concave, que l'on manœuvre sans perdre jamais le contact de la glande.

La surrénale, dégagée aux trois-quarts, ne tient plus à sa loge que par son pôle supérieur. On saisit la masse déjà libre entre les mors d'une pince en cœur. A l'aide du crochet, toujours maintenu au contact du parenchyme, et manœuvré de la profondeur vers la superficie, on achève de couper filets nerveux et tissu conjonctif péricapsulaire. La glande ainsi extirpée, l'est, le plus souvent, en totalité, d'un seul bloc.

L'énucléation produit toujours une petite hémorragie en nappe, un peu plus abondante chez les gros animaux. On y remédie facilement par un simple tamponnement avec une compresse, imbibée au besoin d'Hémostatique Ercé.

Si le péritoine a été ouvert, on le refermera par quelques points de suture, ou, plus simplement ,quand la boutonnière est étroite, en rapprochant l'une de l'autre les deux lèvres préalablement repérées et pincées, et en les liant avec un fil perdu.

L'opération, quand on y procède du côté droit, comporte, en son dernier temps, un écueil : il convient de faire très attention à la veine cave inférieure, à laquelle la glande est accolée par sa face interne.

On referme la plaie par trois plans de suture: le plus profond réunit le muscle lombaire au feuillet antérieur de l'aponévrose du transverse ; le moyen, les bords de l'incision faite à l aponévrose du sacro-lombaire : le superficiel, les lèvres de la plaie tégumentaire.

Le pansement comporte une compresse stérile, maintenue au contact de la suture cutanée par application de collodion, et une lame de coton stérile, que fixe en place une large bande de leucoplast entourant le corps de l'animal.

L'EVIDEMENT MEDULLAIRE

On peut y procéder de deux manières :

1) En adoptant la technique de Houssay et Lewis (465). La glande découverte est fendue, suivant un plan frontal, en deux moitiés, qui restent adhérentes au niveau de leur bord interne. La capsule s'entre-bâille comme un livre. A la curette, on extirpe la substance médullaire, ainsi bien exposée à la vue.

L'intervention risque d'occasionner la blessure de nerfs et de vaisseaux. Aussi avons-nous eu recours plus volontiers à la technique suivante de Tournade et Chabrol.

2) La surrénale, mise à nu, n'est plus ouverte, mais simplement ponctionnée au niveau de son pôle inférieur. Par ce trou, on engage l'extrémité d'une petite curette à cataracte (ou mieux d'une telle curette à fond perforé) et l'on évide ainsi, par râclage, tout le tissu médullaire.

L'opérateur se rend compte qu'il est arrivé au contact du tissu cortical par la résistance plus grande qu'il éprouve à manier l'instrument.

On peut reprocher au procédé d'être aveugle. De fait, il laisse parfois persister un peu de tissu chromaffine, surtout dans le pôle supérieur de la glande. Aussi convient-il de toujours vérifier, à l'autopsie, si l'évidement a bien été complet ou partiel, en usant, non seulement de l'examen histologique, mais encore de la recherche du pouvoir hypertenseur (donc de la teneur en adrénaline) des extraits aqueux, extemporanément obtenus, avec la surrénale évidée.

LES PRELEVEMENTS DE SANG

L'hémolyse est fréquente et rapide chez le chien. Elle peut apporter des troubles dans les déterminations chimiques des constituants du sérum, en particulier dans celle du potassium (Binet et Fabre 212 bis), plus abondant dans les globules que dans le plasma (*). Pour éviter cette hémolyse nous avons procédé à diverses expériences : récolte du sang sur anticoagulant, sous huile de vaseline, dans tube paraffiné ou refroidi, par ponction de la veine fémorale ou de la jugulaire, etc.. Nous avons adopté la technique suivante :

Le sang est prélevé, sans anesthésie, par ponction de la veine jugulaire externe, avec une aiguille

(*) Le taux de potassium globulaire, chez le chien, comme chez le chat, n'est cependant guère plus élevé que celui du plasma, alors qu'il est presque 10 fois plus fort chez l'homme.

à injection d'assez large calibre, 15/10 par exemple. En quelques minutes on recueille 40 cc. de sang, qui sont répartis en 2 tubes, et 3 cc. sur oxalate de potasse pour la glycémie.

Sur les animaux décapsulés, les ponctions veineuses sont de plus en plus difficiles, lorsque l'état de l'animal s'aggrave, en raison de la réduction de la circulation périphérique (Pico-Estrada 768, Zwemer et Sullivan 1114). On doit parfois découvrir la jugulaire, ou faire une ponction de l'artère fémorale suivie, pendant 10 minutes, d'une compression énergique.

Les prises de sang ont été faites le matin à jeun, sauf pour les animaux en état d'insuffisance surrénale, chez lesquels le sang a été prélevé à diverses périodes de la journée.

LES METHODES D'ANALYSE DU SANG

La séparation du sérum

Le sang est centrifugé (4.000 tours) dans les 5 minutes qui suivent le début du prélèvement, suivant à peu près les indications de Decourt et Guillaumin (235). Après 5 minutes de centrifugation, on obtient un plasma qui n'est pas hémolysé et qui coagule assez rapidement. On décolle le caillot, des bords du tube, on le fragmente dans la partie supérieure et on centrifuge 10 à 20 minutes jusqu'à séparation du sérum que l'on décante à la pipette. Durée totale : 30 minutes environ.

La défécation du sérum

Elle est réalisée avec un volume égal d'une solution aqueuse, à 20 %, d'acide trichloracétique. Après mélange, on centrifuge 2 minutes. Cette méthode n'est pas exempte de critique, parce qu'on néglige le volume du précipité d'albumine, mais toutes les déterminations ont été faites dans les mêmes conditions, donc avec des erreurs sensiblement identiques.

Le dosage du sodium sérique

Nous avons employé la méthode de BLANCHETIERE (97), modifiée par KAHANE (505). Le sodium est précipité à l'état d'acétate triple de sodium, de magnésium et d'uranyle (sel de STRENG), dont le poids est 66,7 fois plus grand que celui du sodium qu'il contient. C'est une méthode sensible et spécifique. Nous n'avons pas éliminé l'ion phosphorique, qui, pour le sérum, peut être négligé (KAHANE).

Placer 2 cc. de déféquat trichloracétique dans un tube à centrifuger taré. Neutraliser par l'ammoniaque officinale (2 gouttes) et réacidifier, si besoin, par l'acide acétique dilué. Ajouter 10 cc. de réactif de KAHANE (*). Agiter, pour mélanger, jusqu'à apparition d'un trouble grenu. Laisser reposer une heure, à l'abri de la lumière, après avoir couvert le tube. Centrifuger. Décanter le liquide surnageant et le rem-

(*) Réactif de KAHANE : solution alcoolique, acide, d'acétates d'uranyle et de magnésium. Il faut en employer 2 cc. 5 par mg. de Na à précipiter et par cc. de liquide.

placer par 5 cc. de réactif. Centrifuger à nouveau, décanter et laver trois fois le précipité, avec 5 cc. d'alcool à 95° chaque fois, par centrifugation et décantation. Sécher 30 minutes à 105-110°. Laisser refroidir et peser. 1 gr. de précipité correspond à 0 gr. 015 de sodium.

Taux normal : homme, 3 gr. 40 (LAUDAT et GRANDSIRE, *1930*, 567), 3 gr. 30 (GUILLAUMIN 381), en moyenne, par litre de sérum — chien : 3 gr. 51 en moyenne (PASQUIER, *1939*, 741).

Le dosage du potassium sérique

(Méthode de LEULIER, VELLUZ et GRIFFON 582, 583.)

Le potassium est précipité, dans le liquide de défécation trichloracétique, par une solution de cobaltinitrite de sodium, à l'état de cobaltinitrite de sodium et de potassium. Dans cette combinaison le groupement nitreux est dosé iodométriquement.

Mesurer 4 cc. de liquide trichloracétique, dans un tube à centrifuger PYREX, de 25 cc., préalablement lavé au mélange sulfochromique et rincé à l'eau distillée. Neutraliser avec du carbonate de lithium, s'il y en a un excès le redissoudre par l'acide acétique dilué. Ajouter 1 cc. de solution de cobaltinitrite de sodium, préparée extemporanément en dissolvant 0 gr. 25 de produit dans 1 cc. d'acide acétique à 1 % (*). Agiter et laisser reposer 30 minutes, en main-

(*) Le cobaltinitrite de sodium est préparé selon la technique de BILLMANN, citée par GRIFFON (366).

tenant le tube vertical, pour que le précipité se dépose bien au fond. Centrifuger 5 minutes à grande vitesse. Décanter et verser 5 cc. d'un liquide de lavage hydro-éthéro-alcoolique (*) ; mettre le précipité en suspension et centrifuger 3 minutes. Décanter (**) et procéder à 4 lavages dans des conditions identiques: deux avec 5 cc. du liquide précédent, un avec 5 cc. d'un mélange à v.e. d'alcool et d'éther et le dernier avec 5 cc. d'éther.

Après évaporation spontanée de l'éther, verser dans le tube 5 cc. d'une solution aqueuse à 5 % de phosphate disodique. Mettre le précipité en suspension, à l'aide d'un agitateur qui est laissé dans le tube. Chauffer 5 minutes au bain-marie bouillant, pour hydrolyser le précipité. Laisser refroidir et transvaser dans un bécher, rincer le tube quatre fois avec 1 cc. d'eau distillée et ajouter les eaux de lavages au liquide d'hydrolyse. Verser 20 cc. d'une solution de permanganate de potassium, sensiblement centinormale et 1 cc. d'acide sulfurique à 1/5. Agiter. Laisser réagir 30 minutes. L'acide nitreux est oxydé. Ajouter 3 cc. d'une solution incolore d'iodure de potassium à 1/10; l'excès de permanganate libère de l'iode que l'on titre par une solution centinormale de thiosulfate de sodium, obtenue extemporanément à partir de la solution décinormale. Soit n' cc..

(*) Alcool à 95°, 12 cc.+éther, 12 cc.+eau, 6 cc.+acide acétique, 4 cc.

(**) DULIERE (248, 249) a remarqué, qu'avec un réactif ancien, et pour des sérums riches en urée, on obtient, après cé premier lavage, au-dessus du précipité, un liquide brun rouge renfermant du cobaltinitrite de sodium et des matières organiques susceptibles de fausser le dosage. Nous l'avons toujours éliminé, par décantation, lorsqu'il est apparu dans nos opérations, de façon très irrégulières d'ailleurs, sans rapport avec le taux d'urée.

Titrer dans les mêmes conditions 20 cc. de la solution de permanganate. Soit n cc..

Le potassium contenu dans la prise d'essai est :

0,065 × (n-n'), exprimé en mgr.

Erreur : 3 % (Griffon 366).

Il est nécessaire :

1° De séparer rapidement le sérum des globules pour éviter la diffusion du potassium globulaire (Decourt et Guillaumin 237, Thelen 992).

2° D'opérer sur un sérum non hémolysé, car le taux du potassium sérique augmente, même chez le chien, par libération du potassium globulaire (Binet et Fabre 212 bis, Levy et Pacu 584).

3° De faire le dosage en double, et de recommencer si les deux résultats sont trop divergents.

4° De procéder à un essai témoin, chaque fois que l'on emploie de nouveaux réactifs, afin de vérifier l'absence de potassium, ou d'en déterminer la teneur dans les produits.

Potassium sérique chez le chien : 0 gr. 230 (Levy et Pacu 584) — 0 gr. 223 (Shohl et Bennett 896) (*).

Le dosage de l'urée sanguine

L'urée est dosée gazométriquement, par décomposition à l'hypobromite, en comparant le volume

(*) Il ne faut pas oublier qu'après anesthésie éthérée, le potassium plasmatique diminue fortement (Marenzi et Gerschman 645), mais revient au taux initial après 6 heures.

d'azote dégagé à celui qui est fourni, dans les mêmes conditions, par une quantité connue d'urée.

Introduire dans un uréomètre 10 cc. de sérum déféqué au demi par l'acide trichloracétique. Rincer avec 2 cc. de lessive de soude et 2 cc. d'eau distillée additionnée d'une goutte de phtaléine pour s'assurer que le milieu est bien alcalin. Ajouter 5 cc. de solution d'hypobromite de sodium (*). Agiter l'appareil. Laisser reposer un quart d'heure. Porter sur la cuve à eau et faire la lecture du volume après 15 minutes. Soit v cc..

On fait la même opération sur 10 cc. d'une solution aqueuse d'urée à 0,25 pour 1.000. Soit v'.

Teneur en urée, en gr. par litre de sérum :

$$0{,}50 \times \frac{V}{v}$$

Le dosage du cholestérol

(Méthode de GRIGAUT 367)

Le cholestérol total est extrait par l'éther, en présence de soude diluée. Il est ensuite dosé colorimétriquement par la réaction de LIEBERMANN.

(*) Obtenue extemporanément en mélangeant des volumes égaux d'une solution aqueuse de brome et de bromure de potassium, avec de la lessive de soude diluée, selon les indications de FLEURY (295).

Dans une ampoule à décantation de 60 cc., introduire, en agitant après chaque addition, 2 cc. de sérum, 13 cc. d'alcool sodé (*) et 15 cc. d'éther rectifié. Laisser reposer dix minutes et soutirer la couche inférieure. La remplacer par 20 cc. d'eau que l'on fait couler le long des parois et que l'on décante, après cinq minutes de repos. Procéder à un deuxième lavage identique. Recueillir la solution éthérée dans une capsule, rincer l'ampoule deux fois avec 2 à 3 cc. d'éther. Evaporer le tout au bain-marie jusqu'à siccité.

Faire dissoudre le résidu dans 5 cc. de chloroforme rectifié. Ajouter 2 cc. d'anhydride acétique et V gouttes d'acide sulfurique pur. Opérer la même réaction sur 5 cc. d'une solution chloroformique de cholestérol à 0 gr. 06 %. Mélanger. Abandonner une demi-heure à l'obscurité les deux tubes et comparer aussitôt au colorimètre.

En prenant toutes les précautions nécessaires, désormais classiques, la méthode donne des résultats suffisamment précis.

Le dosage de la glycémie

La glycémie est déterminée sur le sang total, oxalaté à 5 pour 1.000, par la microméthode colorimétrique de Folin (technique de Guillaumin 295). Après défécation par l'acide tungstique, on chauffe avec une liqueur cuproalcaline. On refroidit rapide-

(*) Alcool à 60° contenant 0 gr. 50 % de soude.

ment et on ajoute du réactif phosphotungstomolybdique, qui est réduit par l'oxydule de cuivre. La coloration bleue qui apparaît est comparée à celle, obtenue dans les mêmes conditions, avec une solution étalon de glucose.

Dans une éprouvette, mesurer, en mélangeant après chaque addition, 1 cc. de sang, 7 cc. de solution de tungstate de sodium à 10 % et 1 cc. d'acide sulfurique N 2/3. Filtrer et prélever 2 cc. que l'on introduit dans un tube à essai avec 2 cc. de liqueur cuproalcaline (*). Préparer deux autres tubes avec 2 cc. de solution de glucose à 0 gr. 05 pour 1.000 et 0 gr. 10 pour 1.000 (**). Plonger les trois tubes en même temps dans un bain-marie bouillant. Après 7 minutes, les retirer et les plonger dans l'eau froide. Laisser refroidir, ajouter 2 cc. de réactif phosphotungstomolybdique (***). Compléter à 10 cc. avec de l'eau et comparer au colorimètre, avec l'étalon présentant la teinte la plus voisine, celle-ci étant vue sous une hauteur de 20 mm., soit H la hauteur lue.

(*) *Liqueur cuproalcaline.* Faire dissoudre 40 gr. de carbonate de soude sec et 7 gr. 5 d'acide tartrique dans 400 cc. d'eau et mélanger avec une solution de 4 gr. 50 de sulfate de cuivre dans 50 cc. d'eau. Compléter à un litre avec de l'eau distillée.

(**) Nous avons à déterminer des glycémies normales ou inférieures à la normale, ce qui explique le choix de ces deux solutions étalons, préparées à partir d'une solution à 1 %, conservée sous toluène.

(***) *Réactif phosphotungstomolybdique.* Acide molybdique : 35 gr., tungstate de sodium : 5 gr. et soude à 10 % : 200 cc. Faire bouillir jusqu'à départ complet d'ammoniaque (30 à 45 minutes) et ajouter 125 cc. d'acide phosphorique à 85 %. Faire bouillir une demi-heure et compléter ensuite à 500 cc. avec de l'eau.

Teneur en glucose (gr. par litre) : $\frac{20}{H}$ si l'on a employé l'étalon à 0.10 pour 1.000, et $\frac{10}{H}$ pour l'étalon à 0,05 pour 1.000.

L'ETUDE DE L'ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE

La désoxycorticostérone peut prolonger la survie des rats décapsulés (MIESCHER et col. 681), mais, à notre connaissance, son action n'a pas été bien déterminée chez le chien.

Les solutions huileuses d'acétate de désoxycorticostérone dont nous disposions, renfermaient 2 et 5 mg. de principe actif. par cc.. Elles ont été injectées par voie intramusculaire.

Le traitement a été commencé tantôt avant la deuxième décapsulation, quelques jours ou quelques heures au préalable (*), mais parfois seulement aussitôt après cette opération. Il comportait des injections quotidiennes, en une ou deux fois, de doses de 5 à 10 mg. par jour, pour des chiens de 4 à 6 kg.

(*) L'effet de la désoxycorticostérone, en solution huileuse, se manifesterait seulement 5 ou 6 heures après l'injection.

Les résultats obtenus

1. — Les troubles organiques

La décapsulation unilaterale droite a été bien supportée par tous les chiens en expérience. Elle n'entraîne pas de troubles sensibles, sauf un certain arrêt de croissance et une perte de poids chez les animaux jeunes (chiens N^{os} 2, 3, 6, et 16), fait déjà signalé par quelques auteurs (cf. p. 38).

La décapsulation bilatérale, pratiquée en deux temps, à intervalle variable (minimum : 13 jours), nous a permis d'observer, sur 5 animaux (N^{os} 4, 8, 13, 16 et 19) les signes classiques de l'insuffisance surrénale totale. Ils sont morts assez rapidement : 23 h. — 27 h. — 42 h. — 70 h. et 77 heures. Nous avons constaté une anorexie intense, parfois absolue, une apathie profonde, de la somnolence, une fatigabilité marquée, de la faiblesse des pattes postérieures avec démarche vacillante (N° 8). La fréquence respiratoire, abaissée d'abord, semble se relever dans les derniers moments (N^{os} 8, 13 et 16), ainsi que l'avait observé Pico-Estrada (765). Le pouls est très ralenti et la température parfois abaissée (jusqu'à 35° dans le cas N° 4, 36° pour le N° 8), à la période terminale. La sensibilité au froid est manifeste, les animaux sont frileux. La diarrhée, observée dans deux cas (N^{os} 8 et 16) est inconstante, mais nous avons vu des émissions de sang ou de glaires sanguinolentes (N° 16) par l'anus. Celui-ci reste d'ailleurs béant dans les heures qui précèdent la mort. Ce relâchement du sphincter nous a paru constant comme signe prémortel, il s'est imposé à nous à l'oc-

casion des prises de température et nous ne savons pas qu'on l'ait déjà signalé.

Trois animaux (N^{os} 8, 16 et 19) ont présenté des convulsions. Dans deux cas sur trois le taux du glucose s'était considérablement abaissé ; dans le troisième cas le dosage n'a pu être fait.

L'évidement médullaire d'une seule surrénale — la gauche en l'espèce — n'amène aucun trouble. La *décapsulation droite,* réalisée 17 à 22 jours après, est bien tolérée (chiens N^{os} 5, 11 et 18). Donc avec un seul cortex, le comportement du sujet est normal. La *corticectomie,* pratiquée 19 à 45 jours plus tard, a permis d'observer l'insuffisance cortico-surrénale, déjà obtenue par Houssay et Lewis (466, 467). La symptomatologie est identique à celle de l'insuffisance surrénale totale: anorexie absolue, vomissements (N° 18), somnolence, apathie, fatigabilité intense avec démarche vacillante, incoordination et faiblesse des membres postérieurs, ralentissement du pouls, abaissement de température (34°8 dans un cas, pour une température ambiante de +16°). Nous n'avons pas observé de modifications nettes de la fréquence respiratoire, pas de diarrhée, mais des selles très brunes et sanguinolentes, avec anus béant par relâchement du sphincter dans les derniers moments. La durée de survie a été de 23 h. — 56 h. et 84 h. La plus courte survie correspond à une température ambiante basse et la plus longue à un intervalle prolongé (45 jours) entre la décapsulation droite et la corticectomie. Les accidents opératoires sont imputables à la difficulté d'atteindre les surrénales chez les gros animaux.

Nous avons eu deux cas de survie prolongée

(chiens N^{os} 6 et 12), par persistance d'un fragment de surrénale hypertrophié. Chez le chien N° 6, il était constitué presque exclusivement de tissu cortical, d'un poids de 0 gr. 16, pour un chien de 6 kg. Pour l'animal N° 12, de 14 kg., il pesait 0 gr. 35 et comprenait une portion médullaire réduite (2 mm. de diamètre). Le premier animal, traité pendant 12 jours à l'acétate de désoxycorticostérone, a présenté une véritable boulimie, une vivacité très grande, alors qu'il était normalement apathique. Le poids a augmenté chez les deux animaux. La pression artérielle n'a pas été modifiée.

Nous n'avons pas rencontré de surrénales accessoires.

Dans nos observations, la durée de survie a été généralement plus courte que la moyenne indiquée pour le chien, mais l'anorexie s'est toujours montrée intense, la température ambiante n'a pu être maintenue constante et nous avons parfois opéré sur des animaux jeunes. Ce sont là trois causes qui ont pu influer sur nos résultats.

2. — Les modifications des constituants chimiques du sang

A titre documentaire, nous mentionnerons d'abord le taux moyen de certains constituants chimiques du sang, chez le chien normal. Nos chiffres résument les dosages que nous avons effectués sur une vingtaine d'animaux. Cette recherche préalable nous a paru nécessaire, en raison des discordances constatées entre les divers auteurs sur le taux normal

qu'il convient d'attribuer au sodium et au potassium, dans le sérum du chien.

	Taux moyen	Taux extrêmes
Sodium	3 gr. 47	3 gr. 14 — 3 gr. 83
Potassium	0 gr. 182	0 gr. 158 — 0 gr. 225
Urée	0 gr. 25	0 gr. 15 — 0 gr. 36
Cholestérol	1 gr. 45	0 gr. 99 — 1 gr. 95
Glucose	0 gr. 95	0 gr. 76 — 1 gr. 23

a) *Après décapsulation unilatérale (droite).* Des modifications, parfois non négligeables, se sont manifestées dans un sens ou dans l'autre, ce qui ne nous permet pas de conclure. Nous en sommes réduits à l'hypothèse des variations de régime. Cependant une légère augmentation du taux de l'urée est apparue dans 7 cas sur 8.

On a signalé (cf. p. 38) des variations temporaires de certains constituants du sang, que nous n'avons pu retrouver. Il est vrai que toutes nos déterminations concernent des prélèvements effectués sur des animaux sensiblement rétablis de la première opération.

b) *Après décapsulation bilatérale en deux temps.* La natrémie, peu modifiée dans deux cas (N^{os} 10 et 16), augmentée chez le chien N° 8, s'est montrée diminuée pour le chien N° 13.

L'hyperkaliémie a été constante : faible (23 %) chez un animal traité par la désoxycorticostérone (N° 10) ; 55 % pour le N° 8 ; 100 % pour le N° 16 et 160 % pour le N° 13.

L'azotémie est toujours fortement augmentée au moment de la mort : 180 % (N° 13) ; 300 % (N° 16) et 320 % (N° 8). L'hypoglycémie terminale est appa-

rue dans tous les cas (*). Quant au cholestérol sanguin, il a augmenté dans trois cas sur quatre et diminué dans un cas.

En somme nous avons retrouvé les mêmes variations constantes que nos prédécesseurs pour le potassium, l'urée et le glucose. Mais l'hyponatrémie n'a été rencontrée que dans un cas sur quatre et l'hypercholestérolémie trois fois sur quatre.

c) *Après évidement médullaire d'une surrénale (l'autre glande encore indemne)*. A part une légère augmentation du taux de l'urée, les autres constituants du sang ont subi des modifications diverses (N^os^ 3, 5, 7, 11, 17, 18 et 22), que l'on peut rapprocher de celles observées après décapsulation unilatérale, et dont le déterminisme reste à élucider.

d) *Chez les chiens ayant un cortex surrénal (privés de la surrénale droite et de la médullo-surrénale gauche)*. Nous avons pu examiner quatre animaux. Dans trois cas sur quatre une hyponatrémie légère, une faible hyperkaliémie, une augmentation de l'urée et du cholestérol du sang se sont manifestées. Les variations de la glycémie ont été une augmentation dans deux cas et une diminution dans les deux autres. Nous rappellerons que l'on a signalé, en pareil cas, une hypoglycémie légère (Leloir) et des variations du taux de l'urée (Houssay et Lewis).

e) *Après corticectomie*. L'ablation du cortex surrénal restant, chez les animaux précédents, a provoqué une insuffisance cortico-surrénale dont nous avons décrit les symptômes chez trois chiens. Du

(*) Il est possible que dans certains cas elle ait déterminé les convulsions préterminales observées.

point de vue humoral, nous avons constaté de l'hyponatrémie (8 à 9 %) dans les trois cas ; de l'hyperkaliémie (13 % — 95 % et 100 %) qui s'est montrée progressive chez un même animal, de l'hyperazotémie (10 à 280 %), de l'hypocholestérolémie dans un cas sur deux et de l'hypoglycémie sur deux chiens (pas de variations pour le troisième).

Ces observations établissent bien que l'hyponatrémie, l'hyperkahémie et l'hyperazotémie sont sous la dépendance directe ou indirecte du déficit cortical. L'hypoglycémie, vue sur deux chiens, doit être aussi la conséquence de l'ablation du cortex, mais c'est une modification inconstante comme l'a signalé Leloir. Pour le cholestérol sanguin, il est difficile de conclure.

f) *Sous l'influence de la désoxycorticostérone.* Chez les animaux décapsulés nous n'avons pas observé de modifications des constituants chimiques du sang. Mais pour le chien N° 6, chez lequel nous avons retrouvé un fragment de cortex surrénal, l'injection de 4 mg. d'acétate de désoxycorticostérone, a provoqué de l'hypokaliémie, de l'hypernatrémie et de l'hyperglycémie qui ont disparu lorsqu'on a cessé le traitement.

3. — **Les lésions organiques et tissulaires**

A l'autopsie des animaux morts d'insuffisance surrénale, nous avons examiné les principaux organes. Des fragments ont été prélevés pour examen histologique.

Dans un cas (N° 18), nous avons vu des taches ecchymotiques sur les gencives.

Poumons. Normaux ou quelques foyers de congestion (N^os^ 16 et 18). A l'examen microscopique signes d'alvéolite (N^os^ 16 et 18), de congestion et même d'œdème aigu (N° 19).

Cœur. Apparence normale. Pas de lésions histologiques. Le ventricule et l'oreillette gauches sont ordinairement vides de sang. Dans la partie droite nous avons rencontré des caillots (N^os^ 18 et 19). Ce dernier animal a présenté une thrombose généralisée du système veineux : ses artères étaient vides de sang.

Estomac. Souvent contracté (N^os^ 10, 11, 16 et 19), de teinte pâle, ordinairement vide ou contenant parfois une petite masse pâteuse brun verdâtre (N^os^ 18 et 19), avec des suffusions sanguines sous-péritonéales localisées à la face antérieure (N^os^ 8 et 19) et des traînées hémorragiques dans la muqueuse (N° 18).

Intestin. Parfois rétracté, de teinte très pâle (N^os^ 13, 16 et 19), ordinairement vide ou contenu bilieux (18 et 19), avec suffusions sanguines (11 et 13). Dans un cas nous avons observé des segments fortement distendus et à paroi très amincie (18). Pas de lésions histologiques nettes : desquamation superficielle (18), ou sclérose (19).

Foie. Volumineux et congestionné. Au microscope signes de congestion capillaire et centrolobulaire, avec dégénérescence des cellules hépatiques et

foyers de dislocation des travées de Remak (16 et 18) par congestion ou par œdème. Pigments hématiques à l'intérieur des cellules (N° 11). Ces lésions hépatiques rappellent celles qui ont été signalées dans la maladie d'Addison (cf. p. 53).

Pancréas. Dans trois cas (4, 18 et 19), congestion et teinte lie de vin.

Rate. Parfois congestionnée.

Reins. Normaux en apparence, mais à l'examen histologique grosse congestion de tout le réseau sanguin, avec infiltrats inflammatoires, à cellules lymphocytiformes, des tissus interstitiel et périglomérulaire (16, 18 et 19) et parfois signes de sclérose interstitielle (18).

Epiploon. Traînées noires dans un cas (N° 11).

En résumé nous avons retrouvé les lésions déjà signalées. Cependant les unes (rénales par exemple) nous ont paru plus intenses qu'on ne le signale d'ordinaire.

Nous avons voulu nous assurer que les lésions observées, en particulier celles du foie et des reins, étaient bien sous la dépendance du déficit cortico-surrénal et non dues à l'effet de l'anesthésique. Nous avons procédé à une expérience témoin sur un chien de 5 kg. Après injection de morphine-atropine, à la dose habituelle, il fut anesthésié au chloroforme pendant 45 minutes, et sacrifié, trois jours après (temps ordinaire de survie d'un chien décapsulé), par saignée. A l'autopsie, aucune lésion macroscopique ne fut constatée. Des fragments de foie et de rein furent prélevés pour examen histologique.

Le foie présentait des lésions importantes, notamment une dégénérescence vacuolaire des cellules hépatiques, et une stase centro-lobulaire et papillaire aussi marquée que sur les autres préparations. Cependant la diapédèse leucocytaire et les images de macrophagie par les cellules de Küppfer, ne se retrouvent pas.

Le rein est lui aussi congestionné, surtout au niveau des glomérules.

Il semble donc que les signes de congestion, observés sur les coupes de foie et de rein d'animaux décapsulés, ne sont pas caractérisctiques du déficit cortical. Ils apparaissent dans les organes d'animaux sacrifiés trois jours après une anesthésie chloroformique.

4. — L'action de l'acétate de désoxycorticostérone

Dans l'expérience N° 1 (chien de 4 kg.), la dose de début, après la deuxième décapsulation, fut de 4 mg. par jour, mais après deux jours, vu l'état de l'animal, elle fut portée à 7 mg. L'animal vécut 23 jours, mais il recevait chaque jour du lait fortement salé. Le régime a donc pu influer.

Le chien N° 10 (5 kg.), adulte, en bonne santé, a reçu une dose quotidienne de 2 mg. d'acétate de désoxycorticostérone, pendant les 4 jours qui ont précédé la deuxième décapsulation. Une injection de 5 mg. fut faite cinq heures avant l'opération. Ensuite il se maintint en bon état pendant 11 jours, avec 5 mg. par jour, administrés en une fois. Un matin

il fut trouvé dans le coma et mourut peu après. L'examen chimique du sang montra une augmentation faible du potassium et de l'urée. A l'autopsie on n'observa ni fragment de surrénale, ni glande accessoire.

Les autres expériences ne nous ont pas donné de résultats favorables. La désoxycorticostérone, injectée à des doses de 2 mg. par kg., même avant la deuxième opération, n'a pas empêché la mort des animaux, avec les symptômes habituels de l'insuffisance surrénale et des modifications sanguines typiques.

On peut penser que les doses administrées furent insuffisantes, cependant nous avons eu un résultat favorable avec les mêmes doses. On peut incriminer l'anesthésie chloroformique, précédée de l'injection de morphine et d'atropine, qui a pu rendre les animaux plus résistants à l'action de la désoxycorticostérone; mais le chien qui a vécu onze jours avait été anesthésié dans les mêmes conditions. Il faut tenir compte des difficultés que nous avons rencontrées dans nos expériences: état général passable ou jeune âge des animaux, régime peu varié (pain avec un peu de viande), température ambiante relativement basse, et difficultés de chauffage, etc.

L'acétate de désoxycorticostérone, actif chez l'addisonien qui présente encore un reliquat de tissu cortical, n'est peut être pas suffisant, à lui seul, pour assurer la survie des animaux décapsulés, tout au moins des chiens.

Expériences

Nos expériences, effectuées suivant deux protocoles bien différents se répartissent ainsi :

1° *Décapsulation en deux temps.*

Chiens de 5 kg. environ — examen chimique préalable du sang, pour déterminer le taux normal des constituants — décapsulation droite — analyse de sang lorsque l'animal est rétabli — décapsulation gauche — administration d'acétate de désoxycorticostérone — examen chimique du sang au cours du traitement et au moment de la mort.

	Intervalle entre les opérations	Dose quotidienne de désoxycorticostérone	Durée de survie	Observations
Chien N° 1	19 jours	4 à 7 mg.	25 j.	Lait salé
Chien N° 4	50 jours	5 mg.	28 h.	
Chien N° 6	30 jours		prolongée	Décapsul. incomplète
Chien N° 8	30 jours	3 mg.	76 h.	
Chien N° 10	38 jours	5 mg.	11 j.	
Chien N° 13	23 jours	5 à 10 mg.	69 h.	
Chien N° 14	25 jours			Syncope anesthésique mortelle
Chien N° 16	13 jours	10 mg.	42 h.	
Chien N° 19	24 jours	5 mg.	22 h.	Vitamine C

2° *Démédullarisation et corticectomie.*

Animaux de poids plus élevé, qui résistent mieux à des spoliations sanguines répétées — examen chimique préalable du sang — évidement médullaire gauche — analyse du sang lorsque l'animal est rétabli — décapsulation droite — examen chimique du sang après guérison — ablation du cortex (examen histologique et physiologique pour vérifier l'absence de médullaire) — observation de l'animal jusqu'à sa mort, avec dosages répétés des constituants chimiques du sang.

CHIEN N° 3, mort par syncope à la décapsulation.

CHIEN N° 5, survie : 60 heures.

CHIEN N° 7, mort par hémorragie interne, après corticectomie.

CHIEN N° 11, survie : 23 heures.

CHIEN N° 12, survie par hypertrophie d'un fragment de surrénale laissé en place.

CHIEN N° 17, mort de pneumonie, après la décapsulation.

CHIEN N° 18, survie 84 heures.

CHIEN N° 1. Femelle, 1 an, 4 kg., bon état général.

Ponction de la veine fémorale le 16 Mai 1940.

Décapsulation droite le 16-V, sous anesthésie à l'éther, à 10 h. 30. Ponction de la fémorale à 15 h. Suites opératoires normales.

Ponction veineuse fémorale le 4 Juin.

Décapsulation gauche le même jour à 10 h., sous anesthésie à l'éther. Rétablissement rapide. L'après-midi l'animal est abattu, somnolent. Après une injection de 2 mg. de P. (percortène) (*) à 16 h., son état s'améliore, il boit. A 19 h. 30 il reçoit encore 2 mg. de percortène.

Le 5-VI aspect normal, 2 mg. de percortène le matin et 2 mg. l'après-midi. Le 6-VI, 2 mg. de percortène à 10 heures ; très abattu l'après-midi, on donne du lait salé à la sonde gastrique et un lavement d'eau salée, on le réchauffe et on injecte 2 mg. de P. Le soir lait salé et 5 mg. de P. Poids : 3 kg. 500.

Les jours suivants amélioration très nette, injections de 5 mg. de P. le 7 et le 8-VI, ensuite 7 mg. par jour en deux fois. Il continue à boire du lait salé. Température : 38° à 38°7, pouls ralenti : 90 à 100 par minute. Rien à signaler jusqu'au 29-VI. Ce jour l'animal est trouvé très abattu, ne pouvant se tenir debout. Malgré le percortène et l'eau salée il entre dans le coma et meurt dans la nuit.

A l'autopsie pas de surrénales accessoires.

Examen chimique du sang.

	16 Mai		4 Juin	
	Décapsulation droite		Décapsulation gauche	
	Avant	5 h. après	Avant	5 h. après
Urée	0 gr. 30(**)	0 gr. 33	0 gr. 46	0 gr. 52
Cholestérol	1 gr. 45	1 gr. 95	1 gr. 15	1 gr. 36
Glucose	0 gr. 73	1 gr. 40	0 gr. 92	0 gr. 75

Conclusion. Animal décapsulé bilatéralement, maintenu en survie pendant 25 jours, avec 7 mg. par jour d'acétate de désoxycorticostérone et absorption de lait salé.

(*) Il nous arrivera d'employer indistinctement le nom chimique du produit (désoxycorticostérone sous forme d'acétate) ou le nom spécialisé.

(**) Les résultats sont rapportés au litre de sérum en général, au litre de sang pour le glucose.

CHIEN N° 2. Mâle, jeune, 8 kg. 600.

Ponction de la veine fémorale le 13 Novembre 1940.

Sodium	3 gr. 20	p. litre de sérum
Potassium	0 gr. 164	» »
Urée	0 gr. 19	» »
Cholestérol	1 gr. 08	» »
Glucose	0 gr. 74	p. litre de sang.

Décapsulation droite le 16-XI. Suites normales. Mort accidentelle le 21-XI (intoxication par le gaz d'éclairage).

CHIEN N° 3. Femelle, 15 kg., bon état général.

Ponction veineuse (fémorale) le 19 Novembre 1940.

Evidement médullaire gauche, le 20-XI, sous anesthésie à l'éther. Suites normales.

Ponction veineuse le 25-XI,

Décapsulation droite le 3-XII, anesthésie à l'éther. L'opération est laborieuse, car l'animal est gras et la surrénale est très profonde. Après 1 h. 20 syncope mortelle.

La surrénale évidée est prélevée. Au niveau du pôle supérieur on remarque des traces de tissu médullaire (réaction de VULPIAN positive en certains points). La partie restante est broyée puis triturée avec du sérum physiologique. On filtre et on injecte à un chien de 3 kg. On note une très légère réaction hypertensive.

Examen chimique du sang.

	Evidement médullaire	
	Avant	5 jours après
Sodium	3 gr. 37	3 gr. 64
Potassium	0 gr. 163	0 gr. 205
Urée	0 gr. 16	0 gr. 29
Cholestérol	1 gr. 13	1 gr. 45
Glucose	0 gr. 91	0 gr. 84

Conclusion. Après évidement médullaire, légère augmentation du taux des constituants du sang, sauf pour le glucose,

mais l'animal n'était peut être pas encore remis de l'opération. Mort accidentelle.

CHIEN N° 4. Mâle, 6 mois, 5 kg. 200, maigre.

Ponction veineuse (fémorale) le 25 Novembre 1940.

Décapsulation droite l'après-midi, anesthésie à l'éther. L'animal reste abattu pendant 24 heures, puis il reprend son état normal. La plaie ne suppure pas, mais la température restant supérieure à 40° on injecte pendant 5 jours 1 cc. 5 de soludagénan dans les muscles de la cuisse.

Le 5 Décembre, l'animal est rétabli, ponction veineuse. Le 9-XII on remarque, sur la cuisse droite, au niveau des points d'injection du soludagénan, trois eschares (de 1 cm. à 2 cm. 5 de diamètre), dont la croûte tombe après trois jours, et laisse une ulcération profonde rouge, non suppurante. Une autre apparaît à la cuisse gauche. La cicatrisation est longue. Le chien est rétabli le 6 Janvier 1941, mais il est très amaigri.

Décapsulation gauche le 14-I à 11 heures, sous anesthésie chloroformique (*), sans incident. A 16 h. l'animal est très abattu, on injecte 5 mg. de percortène. A 18 h. il est couché, somnolent, apathique, il frissonne. Mis debout, il vacille et présente de l'incoordination des pattes postérieures. Température: 36°; pouls: 132.

Le 15-I vers 10 h., il est prostré et ne peut plus se tenir sur ses pattes. Température: 35°; pouls: 120; poids: 4 kg. 300. On injecte 5 mg. de percortène.

Mort à 15 heures. A l'autopsie on note seulement un pancréas très congestionné, couleur lie de vin.

(*) En raison de l'abaissement de la température ambiante et de la difficulté de chauffer le laboratoire nous emploierons dans quelques expériences l'anesthésie au chloroforme au lieu de l'anesthésie à l'éther. Au préalable (30 minutes avant) on fait une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine (5 mg. par kilo) et de sulfate d'atropine (1 mg. par kilo).

Examen chimique du sang.

	Décapsulation droite	
	Avant	10 jours après
Sodium	3 gr. 76	3 gr. 57
Potassium	0 gr. 222	0 gr. 224
Urée	0 gr. 22	0 gr. 30
Cholestérol	1 gr. 72	1 gr. 79
Glucose	1 gr. 04	0 gr. 77

Conclusion. Animal jeune, dont l'état général, médiocre à l'origine, s'est aggravé par l'évolution lente d'ulcérations cutanées. Mort 28 heures après décapsulation bilatérale, en deux temps, avec les symptômes habituels de l'insuffisance surrénale. La décapsulation droite n'a pas entraîné de modifications sensibles des constituants chimiques du sang sauf abaissement de la glycémie.

CHIEN N° 5. Mâle, jeune, 15 kg. 500, bon état général.

Ponction veineuse (saphène) le 28 Novembre 1940.

Evidement médullaire gauche le 29-XI, sous anesthésie à l'éther. Cicatrisation lente de la plaie opératoire.

Ponction jugulaire le 16-XII. Poids : 15 kg. 300.

Décapsulation droite le 21-XII, sous anesthésie chloroformique (précédée de morphine et d'atropine). Rétablissement rapide. Comportement normal.

Ponction jugulaire le 3 et le 7-I.

Ablation du cortex gauche le 9-I, à 11 h., sous anesthésie chloroformique. L'animal se remet très vite. A 14 h. il va bien, marche normalement et mange un peu de viande. A 17 h. température: 38°; fréquence respiratoire: 32; ponction jugulaire.

Le 10-I, il est apathique, mais se déplace encore dans le laboratoire. T.: 38°9, respiration: 18. Il ne mange, ni ne boit. Ponction jugulaire à 10 h. A 17 h. il est couché, prostré; forcé à se mouvoir sa démarche est vacillante. Même état le 11-I, il ne peut plus se tenir debout, par faiblesse des pattes postérieures ; les signes s'aggravent rapidement, ce-

pendant la température, le pouls et la fréquence respiratoire ne sont guère modifiés. Ponction jugulaire à 16 h., après incision cutanée; sérum lactescent. Mort dans la soirée après évacuation de selles liquides brunes.

A l'autopsie rien de particulier.

Examen chimique du sang.

	Avant évidement	17 jours après évid.	Animal pourvu d'un cortex	
			le 3-I	le 7-I
Sodium	3 gr. 40	3 gr. 75	3 gr. 72	3 gr. 76
Potassium	0 gr. 225	0 gr. 185	0 gr. 184	0 gr. 201
Urée	0 gr. 15	0 gr. 20	0 gr. 31	0 gr. 24
Cholestérol	1 gr. 53	1 gr. 50	1 gr. 33	1 gr. 30
Glucose	0 gr. 76	0 gr. 87	0 gr. 80	0 gr. 85

	Après ablation du cortex		
	Après 6 h.	Après 23 h.	Après 53 h.
Sodium	3 gr. 55	3 gr. 55	3 gr. 48
Potassium	0 gr. 210	0 gr. 281	0 gr. 361
Urée	0 gr. 33	0 gr. 46	1 gr. 11
Cholestérol	1 gr. 29	1 gr. 26	1 gr. 29
Glucose	0 gr. 92	0 gr. 62	0 gr. 67

Examen histologique du cortex. Il ne paraît pas rester de médullaire, mais impossibilité d'être rigoureusement affirmatif étant donnée l'existence de réactions subinflammatoires constructives existantes.

Conclusion. Insuffisance cortico-surrénale assez typique: troubles gastro-intestinaux (anorexie, diarrhée), asthénie, apathie, prostration, sans modifications sensibles de la température, du pouls et de la fréquence respiratoire. Parmi les constituants chimiques du sang, augmentation marquée du potassium (45 %) et de l'urée (350 %), à la période terminale; hypoglycémie et hyponatrémie légères; faible réduction du taux du cholestérol. Survie 60 heures.

CHIEN N° 6. Mâle, 1 an, 5 kg., état général passable.

Ponction jugulaire le 5 Décembre 1940.

Décapsulation droite le 6-XII, sous anesthésie chloroformique. Après l'opération, l'animal reste très abattu pendant quelques heures, température : 36 à 37°; pouls à 60. Mais dès le lendemain, et pendant 15 à 20 jours, il est à peu près normal, cependant il maigrit (4 kg. 200 le 18-XII) et il est somnolent. Ponction jugulaire le 19-XII. L'état de l'animal s'améliore les jours suivants et le 5-I il a repris son poids normal.

Décapsulation gauche le 6-I-41 à 9 h. 30, sous anesthésie chloroformique. Rétablissement rapide. L'après-midi on injecte 4 mg. de percortène. Le lendemain, l'animal est très vif, très gai, il mange beaucoup. Les jours suivants, on injecte également 4 mg. de P. On constate une véritable boulimie ; le chien pèse 5 kg. 850 le 15-I. Température, pouls et respiration sont normaux.

Ponction jugulaire le 17-I et suppression du percortène le 19-I. Dans les jours qui suivent, l'animal conserve sa vigueur et sa vivacité, qui sont d'ailleurs plus marquées qu'avant les deux opérations, le poids s'accroît toujours.

Ponctions jugulaires le 24-I, le 5-II et le 3-VI. A cette dernière nous avons constaté un volume plasmatique de 60 à 65 % et obtenu un sérum de teinte très pâle; l'analyse a d'ailleurs révélé une diminution du taux de divers constituants du sang.

Le chien est conservé plusieurs mois, en excellente santé. Il grossit mais quelques jours avant qu'on le sacrifie son poids diminue légèrement et il présente des signes de leishmaniose.

Il est sacrifié le 3 Juillet par saignée. Poids : 5 kg. 800, pression: 15-10,2; temps de coagulation Ci = 3'30 et Ct = 6'30. A l'autopsie, on découvre, au milieu du pilier diaphragmatique gauche, un nodule de tissu cortical, de la grosseur d'un pois pesant 0 gr. 155, et ne renfermant qu'un mince filet de tissu médullaire.

Examen chimique du sang.

	Animal normal	13 jours après décaps. d.	Bidécapsulé et percortène
Sodium	3 gr. 29	3 gr. 39	3 gr. 62
Potassium	0 gr. 204	0 gr. 220	0 gr. 158
Urée	0 gr. 25	0 gr. 27	0 gr. 26
Cholestérol	1 gr. 55	1 gr. 50	1 gr. 57
Glucose	0 gr. 73	0 gr. 64	1 gr. 27

	Après suppression du percortène (le 17-I)		
	le 24-I	le 5-II	le 3-VI
Sodium	3 gr. 17	3 gr. 58	2 gr. 79
Potassium	0 gr. 192	0 gr. 239	0 gr. 173
Urée	0 gr. 32	0 gr. 48	0 gr. 33
Cholestérol	1 gr. 64	1 gr. 79	1 gr. 67
Glucose	0 gr. 80	0 gr. 90	0 gr. 78

Conclusion. Animal ayant survécu à la décapsulation bilatérale, par persistance d'un fragment de cortex surrénal. L'injection de 4 mg. de percortène par jour a provoqué une amélioration nette de l'état de l'animal, avec accroissement de poids, hypokaliémie, augmentation du sodium sérique et de la glycémie mais pas de modifications du cholestérol sanguin.

CHIEN N° 7. Femelle, 5 ans, 9 kg. 900, bon état général.

Ponction jugulaire le 9 Décembre 1940.

Evidement médullaire gauche le 9-XII, sous anesthésie chloroformique.

Ponction jugulaire le 6-I; poids : 10 kg. 200.

Décapsulation droite le 6-I, sous anesthésie chloroformique. Dans les jours qui suivent, l'animal paraît moins vigoureux, cependant il conserve son poids. La température, le pouls et la respiration sont normaux.

Ponction jugulaire le 15-I.

Ablation du cortex gauche le 20-I, sous anesthésie chloroformique. L'opération est longue et laborieuse en raison de la difficulté d'atteindre et de dégager la surrénale.

A la section, le cortex présente encore du tissu médullaire visible. On vérifie par la réaction de VULPIAN et par l'action hypertensive, d'un extrait préparé avec les 4/6 du cortex et 5 cc. de solution de chlorure de sodium à 8 pour 1.000, qui correspond à 1/200 mg. d'adrénaline, soit un peu moins d'1/100 de mg. pour la glande totale. L'examen histologique a montré un nodule de substance médullaire en pleine vitalité.

L'animal meurt d'hémorragie interne, 24 heures après l'ablation du cortex.

Examen chimique du sang.

	Animal normal	25 jours après évidement méd. g.	Animal n'ayant qu'un cortex (?)
Sodium	3 gr. 72	3 gr. 58	3 gr. 62
Potassium	0 gr. 197	0 gr. 191	0 gr. 203
Urée	0 gr. 36	0 gr. 32	0 gr. 36
Cholestérol	1 gr. 57	1 gr. 23	1 gr. 88
Glucose	0 gr. 87	1 gr. 09	0 gr. 75

Conclusion. Curettage incomplet, mais la partie médullaire restante est peu importante. L'ablation de l'autre surrénale n'a pas entraîné de modifications des constituants chimiques du sang, sauf pour le cholestérol. Animal mort des suites opératoires.

CHIEN N° 8. Femelle, jeune, 6 kg. 600, état général passable.

Ponction jugulaire le 12 Décembre 1940.

Décapsulation droite le 12-XII, sous anesthésie chloroformique. Suites opératoires normales.

Ponction jugulaire le 6-I.

Décapsulation gauche le 12-I, sous anesthésie chloroformique. Après l'opération on injecte 4 mg. de P., l'animal reste apathique et somnolent; forcé à se mouvoir, il présente

une démarche vacillante et de la faiblesse des pattes postérieuses. Il mange peu.

Le lendemain et le surlendemain amélioration sensible. 3 mg. de P. par jour. Puis apparaît une crise d'insuffisance surrénale aiguë, avec asthénie, apathie, diarrhée, mouvements incoordonnés des membres. On injecte dans le péritoine 5 mg. de P.. On note de la dyspnée, avec ralentissement respiratoire (8 à 10 par minute), de courte durée. A la période terminale la fréquence respiratoire s'accroît tandis que le pouls se ralentit et que la température s'abaisse à 36°. L'anus reste béant. Mort: 76 heures après la deuxième opération. Ponction cardiaque aussitôt après la mort.

A l'autopsie, suffusions sanguines à la face antérieure de l'estomac; teinte lie de vin du pancréas.

Examen chimique du sang.

	Normal	Apr. décapsul. unilatérale	Apr. décapsul. bilatérale
Sodium	3 gr. 14	3 gr. 68	3 gr. 95
Potassium	0 gr. 191	0 gr. 190	0 gr. 296
Urée	0 gr. 21	0 gr. 31	0 gr. 89
Cholestérol	1 gr. 28	1 gr. 30	1 gr. 61
Glucose	0 gr. 87	1 gr. 03	0 gr. 45

Conclusion. Animal ayant survécu 76 heures, à une décapsulation bilatérale, en deux temps, à un mois d'intervalle. Il a présenté les symptômes habituels, avec des convulsions qui sont peut-être en rapport avec l'hypoglycémie marquée. La fréquence respiratoire, abaissée d'abord, s'est relevée au moment de la mort.

A noter un accroissement du sodium sérique et d'autres éléments du sang : potassium (56 %), urée (190 %) et cholestérol. Forte hypoglycémie.

CHIEN N° 9. Mâle, âge moyen, 6 kg. 800, bon état général. Mort par syncope au cours de la décapsulation droite le 18-XII.

Ponction jugulaire du 16-XII :

Sodium	3 gr. 66
Potassium	0 gr. 200
Urée	0 gr. 66
Glucose	1 gr. 30

CHIEN N° 10. Mâle, jeune, 5 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 19 Décembre 1940.

Décapsulation droite le 19-XII, sous anesthésie chloroformique. Suites normales.

Ponction jugulaire le 20-I. A partir du 23-I, il reçoit, chaque jour, une injection de 2 mgr. de P. jusqu'au 26. Le 27, on injecte 5 mg. de percortène, quatre heures avant la *décapsulation gauche,* pratiquée sous anesthésie chloroformique (à 11 h. 30).

L'animal se remet assez vite de l'opération, mais, pendant 24 heures, il est apathique, somnolent, frileux et mange peu. Il a reçu 2 mg. de percortène le 27 à 18 h., et 5 mg. le 28. A partir de ce moment l'animal va bien, il mange et se promène; la température et la respiration sont normales, le poids reste constant.

On administre 2 mg. de percortène, pendant 3 jours, puis on passe à 5 mg. (un jour), car l'animal était apathique et sa température était descendue à 36°7.

Le 6 février, l'animal paraît normal, mais le 7 au matin, il est très abattu, le pouls bat à 40. On injecte 5 mg. de P., on introduit, dans l'estomac, de l'eau salée et on le réchauffe. Il meurt à 9 heures, onze jours après la deuxième décapsulation. On prélève du sang dans le ventricule droit.

Autopsie. Pas de lésions macroscopiques apparentes. Estomac vide, de coloration pâle. Intestin vide, pâle et rétracté. Pas de surrénales accessoires.

A l'examen histologique, le foie présente une congestion intense des sinus et une dégénérescence graisseuse du parenchyme. La rate est légèrement sclérosée avec réaction réticulaire. Au niveau des reins, dilatation tubulaire avec parfois

formations kystiques, congestion glomérulaire et capillaire, dégénérescence granuleuse, avec perte de bordure en brosse des cellules de certains tubes contournés.

Examen chimique du sang.

	Normal	1 mois après décapsulation droite	Après décapsul. bilatérale (au moment de la mort)
Sodium	3 gr. 42	3 gr. 83	3 gr. 50
Potassium	0 gr. 172	0 gr. 166	0 gr. 220
Urée	0 gr. 19	0 gr. 35	0 gr. 48
Cholestérol	1 gr. 40	1 gr. 43	1 gr. 11
Glucose	1 gr. 11	1 gr. 45	

Conclusion. Animal ayant subi la décapsulation bilatérale. Il a reçu du percortène avant la deuxième opération et il a survécu onze jours avec 5 mg. de percortène par jour, sans addition de sel. Pendant cette période il a eu un comportement normal. Il est mort assez rapidement, à la suite d'un brusque refroidissement de la température extérieure. Au moment de la mort, le potassium et l'urée du sérum ne présentaient pas de modifications importantes. Lésions hépatiques et rénales habituelles, assez marquées.

CHIEN N° 11. Mâle, 4 à 5 ans, 16 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 3 Janvier 1941.

Evidement médullaire le 3-I, sous anesthésie chloroformique. Suites normales.

Ponction jugulaire le 20-I.

Décapsulation droite le 22-I, sous anesthésie chloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 80. Après cette opération comportement normal; état général, poids, température et appétit ne sont pas altérés.

Ponction jugulaire le 10-II.

Ablation du cortex gauche le 11-II, à 11 h. 30, sans difficultés (anesthésie chloroformique). Poids: 1 gr. 15. L'animal reste très abattu; à 15 h. 30, température: 37°2, pouls: 148.

Le lendemain, à 9 h., t.: 34°8, pouls: 88; il ne peut se tenir debout, il vacille et tombe, forte apathie.

Ponction jugulaire à 9 h., le volume plasmatique est de 30 % environ. Le chien est ensuite très affaibli, pouls à 48, fréquence respiratoire accrue.

Mort à 10 h. 30, sans diarrhée, ni convulsions.

A l'autopsie, pas de péritonite, ni d'hémorragie, quelques foyers de congestion aux poumons; estomac contracté, de teinte pâle, vide; intestin grêle rétracté, pâle, vide, avec suffusions sanguines sous le péritoine; foie volumineux (950 gr.), congestionné; pancréas et reins normaux; rate volumineuse, épiploon avec traînées noirâtres.

L'examen histologique a montré, au niveau du foie, une congestion centrolobulaire et capillaire intense avec œdème interstitiel, avec des pigments hématiques et des corps tingibles, souvent à l'intérieur des cellules de Küpfer devenues turgescentes. La rate présente une congestion marquée avec dégénérescence nécrotique des cordons de Billroth. Le poumon montre une congestion intense avec parfois thrombose des vaisseaux et foyers disséminés de pigment. Pour le cœur, congestion capillaire et pour l'intestin desquamation banale.

Examen du cortex. Macroscopiquement, pas de tissu médullaire visible, ce qui a été confirmé histologiquement. Cependant, un fragment de 0 gr. 85, trituré avec 5 cc. de sérum physiologique, a donné un extrait dont l'action hypertensive correspondait à 1/20 de mg. d'adrénaline, soit environ 1/17 de la quantité qui pouvait exister dans la glande totale.

Examen chimique du sang.

	Normal	Après évidement médul. g.	Avec un seul cortex	Après ablation du cortex
Sodium	3 gr. 60	3 gr. 70	3 gr. 52	3 gr. 23
Potassium	0 gr. 184	0 gr. 175	0 gr. 187	0 gr. 349
Urée	0 gr. 19	0 gr. 33	0 gr. 31	1 gr. 18
Cholestérol	1 gr. 25	1 gr. 45	1 gr. 85	2 gr. 90
Glucose	0 gr. 78	0 gr. 81	0 gr. 95	0 gr. 52

Conclusion. Insuffisance cortico-surrénale typique, par ablation du cortex à un animal déjà privé de la surrénale droite et de la médullaire gauche. Survie courte: 23 heures. Du point de vue humoral, hyponatrémie assez nette, hyperkaliémie (95 %), forte hyperazotémie, augmentation du cholestérol sanguin et hypoglycémie.

CHIEN N° 12. Femelle, 3 à 4 ans, 12 kg. 900, bon état général.

Ponction jugulaire le 15 Janvier 1941.

Evidement médullaire gauche le 17-I, sous anesthésie chloroformique. Suites normales.

Ponction jugulaire le 5-II; poids: 13 kg.

Décapsulation droite le 6-II, anesthésie chloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 75. Comportement normal dans les jours qui suivent, sauf amaigrissement (11 kg. 200 le 18-II).

Ponction jugulaire le 18-II.

Ablation du cortex gauche le 19-II, à 11 heures, sous anesthésie chloroformique. Poids: 0 gr. 70. A la section on observe un fragment de médullaire au pôle inférieur, ce que confirme l'histologie. L'animal se remet rapidement de l'opération. Pendant deux jours il est apathique et somnolent, mais ensuite son état s'améliore. Le poids qui était de 11 kg. 600 le 25-II, va croître continuellement, et atteindre 17 kg. 500, le 9 Juillet, jour où l'animal est sacrifié par saignée.

On découvre, à l'emplacement habituel du pôle supérieur de la surrénale droite, un nodule pesant 0 gr. 35, bien irrigué. Il comporte du tissu cortical abondant et du tissu médullaire très réduit (réaction de VULPIAN et microscopie). La survie de l'animal s'explique donc par la persistance d'un fragment de surrénale, qui s'est hypertrophié.

A l'examen histologique du nodule surrénal, on observe, dans la partie corticale, une prédominance très nette de la région fasciculée sur la région glomérulaire. Les cellules sont

presque uniquement du type clair. Le tissu médullaire présente un aspect normal.

Examen chimique du sang. L'ablation du cortex a provoqué une hyponatrémie, une hyperkaliémie légère et de l'hypoglycémie, qui n'ont été que transitoires.

Conclusion. Evidement et décapsulation incomplets. Survie prolongée par hypertrophie d'un fragment de surrénale laissé en place.

CHIEN N° 13. Femelle, 2 ans environ, 6 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 24 Janvier 1941.

Décapsulation droite le 25-I, sous anesthésie chloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 45. Suites normales.

Ponction jugulaire le 14-II. Injection de 5 mg. de percortène le 17-II, et le 18-II 4 heures avant la deuxième opération.

Décapsulation gauche le 18-II, à 11 h. 45, sous anesthésie chloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 50. A 15 h. hypothermie (36°8). On réchauffe l'animal et on injecte 5 mg. de P. La température remonte : 38°2 à 19 heures.

Le lendemain l'animal va bien, il mange, on injecte 7 mg. de P., en deux fois. Le 20-II, au matin, aspect normal, température élevée : 39°8, et accélération respiratoire (28 par minute); il reçoit 5 mg. de P. L'après-midi, T.: 40°2, il est très abattu, apathique et ne peut se tenir sur ses pattes; injection de 5 mg. de P.

Le 21-II, à 8 heures, il est dans le coma et meurt à 9 h. On prélève aussitôt du sang dans le ventricule droit. Survie: 69 heures.

Autopsie. Dans l'abdomen, faible quantité de liquide sanguinolent, riche en lymphocytes. Epiploon congestionné. Organes normaux, mais intestin pâle et contracté. Petite collection de pus au niveau de la surrénale gauche.

Examen chimique du sang.

	Normal	20 jours après décapsulation droite	Après décapsul. bilatérale (au moment de la mort)
Sodium	3 gr. 31	3 gr. 35	3 gr. 13
Potassium	0 gr. 160	0 gr. 187	0 gr. 418
Urée	0 gr. 38	0 gr. 34	1 gr. 04
Cholestérol	1 gr. 71	1 gr. 93	2 gr. 04
Glucose	1 gr. 23	1 gr. 06	

Conclusion. L'inflammation du péritoine, à laquelle on peut rapporter l'hyperthermie terminale, ne semble pas avoir entraîné la mort. Les signes cliniques et humoraux sont ceux de l'insuffisance cortico-surrénale: hyperkaliémie, hyponatrémie légère, hyperazotémie et hypercholestérolémie.

CHIEN N° 14. Mâle, 2 à 3 ans, 5 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 29 Janvier 1941.

Décapsulation droite le 30-I, sous anesthésie chloroformique, avec syncope (animal très agité). Poids de la surrénale: 0 gr. 40. Suites normales.

Ponction jugulaire le 18 Février. *Décapsulation gauche* le 24-II. Mort par syncope anesthésique. Poids de la surrénale: 0 gr. 25.

Examen chimique du sang.

	Normal	19 jours après décapsulation unilatérale
Sodium	3 gr. 58	3 gr. 70
Potassium	0 gr. 172	0 gr. 172
Urée	0 gr. 26	0 gr. 34
Cholestérol	1 gr. 55	1 gr. 61
Glucose	0 gr. 94	0 gr. 88

Conclusion. Mort accidentelle par syncope anesthésique. Pas de modifications sensibles des constituants chimiques du sang, après décapsulation unilatérale.

CHIEN N° 16. Femelle, 1 an, 5 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 11 Février 1941.

Décapsulation droite le 13-II, sous anesthésie choloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 35.

Ponction jugulaire le 24-II. Poids: 4 kg. 100. Le 25 il reçoit 5 mg. de percortène et autant le 26, 7 heures avant la deuxième opération.

Décapsulation gauche le 26-II, anesthésie chloroformique. Poids de la surrénale: 0 gr. 30. Rétablissement rapide, 5 mg. de percortène.

Le 27-II, au matin, aspect normal, mais refus de nourriture. Poids: 3 kg. 700. 5 mg. de percortène, que l'on répète l'après-midi. Apathique.

Le 28-II, à 7 h., il est couché, somnolent, asthénique. A 8 h. coma, dyspnée, diarrhée sanguinolente, hypothermie. L'état général s'aggrave rapidement, la température baisse encore, la respiration s'accélère (29 par minute), agitation désordonnée des membres.

Mort à 10 h. 15. Prélèvement de sang dans le ventricule droit.

A l'autopsie, pas de lésions macroscopiques. Intestin et estomac, de coloration normale, mais contractés et vides.

Des *altérations histologiques* ont été constatées. *Poumons :* signes d'alvéolite œdémateuse, foyers disséminés de pigment sanguin. *Foie :* fortement congestif, avec suffusions sanguines et essaimage de pigment sanguin, foyers de dégénérescence cellulaire. *Rein :* grosse congestion de tout le réseau sanguin avec foyers d'infiltrats inflammatoires (éléments lymphocytiformes). *Cœur :* dégénérescence pigmentaire des fibles cardiaques, en quelques points. *Intestin:* traces de congestion de la muqueuse.

Examen chimique du sang.

	Normal	11 jours après décaps. dr.	Après décapsul. bilat. (mort)
Sodium		3 gr. 37	3 gr. 36
Potassium	0 gr. 178	0 gr. 175	0 gr. 357
Urée	0 gr. 33	0 gr. 25	1 gr.
Cholestérol	1 gr. 75	1 gr. 47	2 gr. 03
Glucose	0 gr. 92	0 gr. 77	0 gr. 56

Conclusion. Mort par insuffisance surrénale totale, 42 heures après la deuxième opération. Augmentation nette du potassium et de l'urée, plus faible du cholestérol sanguin. Pas de changement du sodium. Hypoglycémie marquée qui peut expliquer les convulsions observées. A l'examen anatomo-pathologique, état congestif de divers organes, avec dégénérescence pigmentaire du foie et des fibres cardiaques.

CHIEN N° 17. Mâle, 3 à 4 ans, 15 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 14-II-1941. *Evidement médullaire* le 15-II. Suites normales, mais amaigrissement important.

Ponction jugulaire le 14-III. *Décapsulation droite* le même jour. Poids de la surrénale: 0 gr. 70. L'animal continue à maigrir et meurt le 11 avril de pneumonie.

A l'autopsie signes de pneumonie au stade fibrino-leucocytaire. La surrénale gauche ne renfermait plus de médullaire.

Examen chimique du sang.

	Normal	13 jours après évidement médul. gauche
Sodium	3 gr. 36	3 gr. 46
Potassium	0 gr. 159	0 gr. 195
Urée	0 gr. 25	0 gr. 21
Cholestérol	1 gr. 14	1 gr. 20
Glucose	1 gr. 05	1 gr. 11

Conclusion. Mort par maladie intercurrente. Pas de modifications sanguines après évidement médullaire gauche.

CHIEN N° 18. Mâle, 5 ans, 20 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 24 Février 1941.

Evidement médullaire gauche le 26-II, anesthésie chloroformique. Suites normales.

Ponction jugulaire le 12 Mars.

Décapsulation droite le 21-III, sous anesthésie à l'éther.

Poids de la surrénale: 0 gr. 95. Comportement normal pendant 45 jours. Ponction jugulaire le 29-IV.

Ablation du cortex gauche le 5 Mai, à 11 h. 30, sous anesthésie à l'éther. Poids du cortex: 0 gr. 85. L'après-midi il reste couché, somnolent, apathique, forcé à se mouvoir il se déplace lentement et retourne rapidement se coucher. Il ne mange pas.

Le 6 Mai, il paraît moins abattu, il se déplace spontanément, urines abondantes, mais il refuse aliments et boisson. Ponction jugulaire à 11 h., bien supportée.

Le 7 Mai, même état que la veille, ne s'alimente pas, ne boit pas, émissions urinaires réduites.

Le 8 Mai, l'état s'aggrave, vomissements, dyspnée, apathie, somnolence, faiblesse des pattes postérieures, démarche vacillante, selles nombreuses, très molles, avec sang. Ponction de l'artère fémorale à 10 h. 30. L'animal meurt à la fin de la nuit. On constate des ecchymoses sur les gencives et un écoulement de sang par l'anus qui est resté béant. Survie : 84 heures.

Les organes présentent diverses lésions. *Poumons :* forte congestion du lobe inférieur gauche, et, au microscope, réaction d'alvéolite catarrhale, sous pleurale, par places, avec congestion et infiltrats leucocytaires péribronchiques. *Cœur:* caillots dans le ventricule droit. *Estomac :* non contracté, ecchymoses sur la face antérieure, contenu brun verdâtre, traînées némorragiques sur la muqueuse. *Intestin:* dilaté par places, contenu brun verdâtre. *Foie* . dissociation des travées hépatiques par l'œdème et la congestion, dégénérescence granulo-graisseuse du parenchyme. *Rate :* congestionnée. *Pancréas :* teinte rouge violacé. *Reins :* sclérose interstitielle, avec infiltrats lymphocytaires, sclérose vasculaire et glomérulaire (néphrite chronique). *Corps thyroïde :* hypertrophié (poids 3 gr. 30).

Examen du cortex : sur une coupe on aperçoit un minuscule nodule de tissu médullaire, au niveau du pôle supérieur. L'injection, à un chien préparé, d'un extrait obtenu extemporanément avec une solution saline montre une action hypertensive correspondant à 1/50 de mg. d'adrénaline, soit un très faible reliquat de tissu médullaire.

Examen chimique du sang.

	Normal	14 jours apr. évid.	Avec un cortex	Après corticectomie 24 h.	3 jours
Sodium	3 gr. 39	3 gr. 56	3 gr. 49	3 gr. 13	2 gr. 86
Potassium	0 gr. 187	0 gr. 148	0 gr. 223	0 gr. 266	0 gr. 300
Urée	0 gr. 20	0 gr. 26	0 gr. 19	0 gr. 48	0 gr. 96
Cholestérol	1 gr. 95	1 gr. 79	1 gr. 78	2 gr. 14	1 gr. 64
Glucose	0 gr. 98	0 gr. 90	0 gr. 92	0 gr. 55	0 gr. 87

Le dernier résultat de glycémie concerne du sang artériel.

Conclusion. Insuffisance cortico-surrénale typique : asthénie, vomissement, selles abondantes, anorexie absolue, hémorragies intestinales. Survie : 84 heures. Lésions histologiques hépatiques et rénales. Du point de vue humoral : hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperazotémie et hypoglycémie précoce.

CHIEN N° 19. Femelle, jeune, 5 kg., bon état général.

Ponction jugulaire le 1er Mars 1941.

Décapsulation droite le 1er-III, sous anesthésie à l'éther. Suites normales.

Ponction jugulaire le 14-III.

Décapsulation gauche le 25-III, anesthésie au chloroforme (précédée de morphine et d'atropine). On avait injecté 6 heures avant 5 mg. de percortène.

A 18 h. 30, 5 mg. de percortène et 5 cg. de vitamine C, en injections intramusculaires.

Le 26-III, à 8 h. 30, l'animal est couché, apathique. On injecte 5 mg. de percortène, et on introduit dans l'estomac 5 gr. de chlorure de sodium, dissous dans 50 cc. d'eau; vomissement du liquide puis contractions violentes de l'estomac, avec rejet de mucus, affaiblissement, puis convulsions. L'état de l'animal s'aggrave rapidement ; les convulsions se répètent à intervalles de plus en plus rapprochés. La température s'abaisse. Mort à 14 h. On ne peut prélever de sang dans le cœur, car il est coagulé.

Examen anatomo-pathologique. Poumons : lésions d'œdème aigu et même infarcissement par places. *Cœur :* les cavités gauches sont vides, à droite caillots que l'on retrouve dans tout le système veineux alors que les artères sont vides. *Foie :* congestion centro-lobulaire et capillaire importante, réalisant aspect de foie cardiaque. *Reins :* congestionnés, infiltrats interstitiels et périglomérulaires à cellules rondes. *Estomac :* contracté. *Intestin :* teinte pâle, contenu bilieux, sclérose discrète de la muqueuse.

Examen chimique du sang.

	Normal	10 jours après décapsulation droite
Sodium	3 gr. 83	3 gr. 77
Potassium	0 gr. 172	0 gr. 160
Urée	0 gr. 30	0 gr. 34
Cholestérol	1 gr. 89	1 gr. 58
Glucose	1 gr. 01	0 gr. 98

Conclusion. Animal mort 22 heures après décapsulation bilaterale en deux temps, malgré percortène, vitamine C et sel. Il a présenté les signes habituels de l'insuffisance surrénale totale, avec des convulsions que l'on peut attribuer à l'anémie des centres par thrombose généralisée, constatée à l'autopsie. Peu de modifications sanguines après décapsulation unilatérale.

CONCLUSIONS

Après une revue générale des travaux consacrés à la physiologie de la cortico-surrénale où nous avons relevé les notions qui paraissent définitivement acquises et celles qui sont encore discutées, nous avons procédé à quelques investigations personnelles. Nous avons particulièrement étudié les deux points suivants :

1. — Certains déséquilibres caractéristiques du syndrome humoral de l'insuffisance capsulaire totale procèdent bien du seul déficit cortical. L'hyponatrémie, l'hyperkaliémie, l'hypoglycémie et l'hyperazotémie n'apparaissent point chez le sujet qui a subi l'évidement médullaire d'une surrénale, puis l'exérèse de l'autre glande. Mais ces troubles se montrent sitôt qu'une dernière intervention supprime le reste du tissu cortical, auquel était réduite la surrénale encore présente.

Du point de vue technique, chez le chien, la ponction de la veine jugulaire et la centrifugation immédiate du sang donnent un sérum clair, non hémolysé, qui se prête parfaitement au dosage correct des constituants chimiques, suivant les méthodes déjà connues.

2. — En traitant des chiens décapsulés par l'acétate de désoxycorticostérone nous n'avons abouti qu'à des insuccès. Nos animaux sont morts de 22 à 76 heures après la surrénalectomie. Deux survies plus longues ont été constatées : 11 jours pour un sujet et 23 jours pour un autre. Mais ce dernier recevait, outre la désoxycorticostérone, du chlorure de sodium en boisson.

Ces échecs n'impliquent pas nécessairement que l'acétate de désoxycorticostérone soit sans efficacité; ils laissent soupçonner que la dose quotidiennement injectée (de 0,5 à 1,5 mg. par kg.) a été insuffisante, ou bien qu'elle exige, pour agir, le concours d'autres substances normalement livrées par la cortico-surrénale. Le problème ainsi posé n'est pas seulement spéculatif mais pratique : sa solution intéresse au premier chef la thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELOUS. — Sur l'action antitoxique des capsules surrénales, *C. R. Soc. Biol.*, 1895, 47, 418.
2. ABELOUS J. E. et ARGAUD R. — Sur la formation de l'adrénaline dans la glande surrénale. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, 193, 369 et 195, 328.
3. ABELOUS et LANGLOIS. — La fonction des capsules surrénales chez la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1891, 43, 292.
4. ABELOUS et LANGLOIS. — Capsules surrénales de la grenouille, leurs fonctions. *C. R. Soc. Biol.*, 1891, 43, 792.
5. ABELOUS et LANGLOIS. — La mort des grenouilles après la destruction des deux capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1891, 43, 835.
6. ABELOUS et LANGLOIS. — Action toxique du sang des mammifères après destruction des capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.* 1892, 44, 165.
7. ABELOUS et LANGLOIS. — Destruction des capsules surrénales chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1892, 44, 388.
8. ABELOUS et LANGLOIS. — Toxicité de l'extrait alcoolique du muscle de grenouilles privées de capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1892, 44, 490.
9. ABELOUS J. E. et LASSALLE H. — Sur l'asthénie consécutive à la destruction des glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 988.
10. ABELOUS J. E. et LASSALLE H. — Origine tumorale de la parésie consécutive à la destruction des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 475.

11. ABELOUS et SOULA. — Adrénaline active et adrénaline virtuelle. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, 749.

12. ABELOUS J. E., SOULIÉ et TOUJEAN. — Sur la formation de l'adrénaline par les glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, 533.

13. ABELOUS J. E., SOULIÉ et TOUJEAN. — Sur l'origine de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, 571.

14. ABOTT. — *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1903, 34, 696, in (1016).

15. ADDISON. — On the constitutional and local effects of disease of the surrenales bodies. London, 1855, in (888).

15 b. ADLER, EVERSE, De FREMERY, LUCHS und POMPEN. — Einige Erfahrungen mit dem Nebennierenrindenhormon. *Nederl. Tijdschr. Genesk.*, 1933, 602, in *Berichte* (*) 73, 309.

16. ADLER, EVERSE, De FREMERY, LUCHS, TAUSK and POMPEN. — Some observations regarding the suprarenal cortical hormone (Cortin). *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1932, 2, 150, in *Berichte* 73, 718.

17. AGATE et ZWEMER. — Some factors affecting adrenal insufficiency in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 111, 1, in *Berichte*, 86, 617.

18. AGNEL. — *Thèse Méd. Paris*, 1919.

19. ALAIN, RUBENS et DUVAL. — L'insuffisance surrénale lente. *J. Méd. et Chirurgie prat.*, 10 Mai 1939.

20. ALBANESE. — *Arch. Ital. Biol.*, 1892, 49, in (547).

21. ALBANESE. — *Arch. Ital. Biol.*, 1892, 338, in (547).

22. ALBRECHT und WELTMANN. — *Wiener Klin. Woch.*, 1911, 483.

23. ALEZAIS et ARNAUD. — *Rev. de Méd.*, 1891, 11, 283.

24. ALLEN et BOURNE. — *Australian J. Exp. Biol. Med. Sc.*, 1936, 14, 45, in (657).

25. ALLERS. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1935, 10, 406, in (242).

(*) *Berichte* = *Berichte über der gesamte Physiologie.*

26. ALLERS and KENDALL. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1936, 11, 283, in (657).

27. ALLERS and KENDALL. — Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin, through control of the mineral constituents of the diet. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 87, in *Berichte*, 100, 101.

28. ALLERS, NILSON and KENDALL. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1936, 11, 281, in (200).

29. ALTHAUSEN T. L., ANDERSON E. M. and STOCKHOLM M. — Effect of adrenalectomy and of NaCl on intestinal absorption of dextrose. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1939, 40, 342, in *Endokrinol.*, 1939, 22.

30. AMADO. — La petite insuffisance surrénale. Contribution à son étude diagnostique et thérapeutique. *Thèse Méd. Paris*, 1936.

31. AMOUR (d') and d'AMOUR F. E. — Effect of luteinization on the survival adrenalectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1939, 40, 417, in *Endokrinol.*, 1939, 22, 192.

32. ANDERSON and COLLIP. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, 82, 11, in (461).

33. ANDERSON and HAYMAKER. — Prolonged survival of adrenalectomized rats treated with sera from Cushing's disease. *Science*, 1937, 86, 545.

34. ANDERSON and HAYMAKER. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1938, 38, 610; in (266).

35. ANDERSON and HAYMAKER. — *Endocrinology*, 1938, 23 398, in (266).

36. ANNES-DIAS. — L'insuffisance surrénale. Un problème de pratique journalière. *Presse Méd.*, 1940, 139.

37. ANSELMINO und HOFFMANN. — *Klin. Wochen.*, 1931, 2380.

38. AOUSLENDER. — Résultats proches et éloignés des greffes des gl. endocrines. *Rev. franç. Endocrin.*, 1936, 245.

39. AOUSLENDER. — Avantages de la transplantation de

l'écorce surrénale sur la greffe de la glande totale. *Rev. franç. Endocrin.*, 1937, 304.

40. APERT. — La portion corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et les glandes génitales. *Presse Méd.*, 1911, 865.

41. APERT. — Hormones surrénales. Virilisme et hirsutisme, *Les Régulations hormonales,* Journées méd. de Paris, 1937, p. 536, Baillère, éd.

42. ARDNT G. — Uber die Wirkungen des Nebennierenrindenextracts Cortidyn auf die Addisonsche. Krankheit. *Fortschr. Ther.* 1935, 11, 641, in *Berichte,* 92, 459.

43. ARON M. — Présence, dans l'urine des sujets atteints de tumeur maligne, d'un principe doué d'une action sur la cortico-surrénale. *C. R. Ac. Sc.,* 1933, 197, 1703.

44. ARON M. — Physiologie du cortex surrénal *Problèmes physiopathologiques d'Actualité,* 3e série, 1939, Masson et Cie éd., Paris.

45. ASCHOFF. — *Beiträge z. Path. Anat. u. z. allg. Path.,* 1910, 47, 1, in REVOL (806).

46. AUB, BRIGHT and FORMAN. — *Amer. J. Physiol.,* 1922, 61, 349, in *Berichte,* 15, 426.

47. AUB, FORMAN and BRIGHT. — *Amer. J. Physiol.,* 1921, 55, 293, in RIVOIRE (817).

48. AUB, FORMAN and BRIGHT. — *Amer. J. Physiol.,* 1922, 61, 326, in *Berichte,* 17, 168.

48 b. AUBEL. — Eau et sels. *Actual. Sc. et industr.,* n° 595, 1938, Hermann et Cie, éd., Paris.

49. AVERY JONES. — Treatment of Addison's Disease. *The Lancet,* 1938, 235, 1414.

50. AZÉRAD. — Physiologie du cortex surrénal, *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 1939, 2e éd., 10.014, p. 1.

51. AZÉRAD. — Hypophyse, in *Encyclop. médico-chirurgicale,* 1937.

52. AZÉRAD et LECOMTE. — Hormones et Vitamines, in *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 1937, 10.001, p. 1.

52 b. BABÈS. — *C. R. Soc. Biol,* 1908, 64, 83.

52 t. BABÈS et JONESCO. — *C. R. Soc. Biol.,* 1908, 65, 237,

53. BAÉNA. — Ueber den Einfluss von Rindenhormon und Ascorbinsäure auf die biochemischen verhältniness der Muskeltätigkeit. *Bioch. Zeit.,* 1934, 274, 362.

54. BAILLY. — Sur la destinée du carotène dans l'organisme animal. *Bul. Acad. Méd. Paris,* 1932 107, 932.

55. BAILLY et NETTER. — Recherches sur le carotène des glandes surrénales. *Bul. Soc. Chimie biol.,* 1932, 14, 623.

56. BAILLY et NETTER. — Sur l'isolement du carotène des glandes surrénales. *C. R. Ac. Sc.,* 1933, 193, 961.

57. BALLIF et PRÉDA. — Les modifications du cycle sexuel chez les rats après surrénalectomie bilatérale. *Bul. et Mém. Sec. endocrinol.* (Roumanie), 1936, 297.

58. BALLIF, PRÉDA, FRANCKE et ORNSTEIN. — Sur le chimisme du sang chez les animaux surrénalectomisés. *Bul. et Mém. Sec. endocrinol.* (Roumanie), 1936, 289.

59. BANTING and GAIRNS. — Suprarenal insufficiency. *Amer. J. Physiol.* 1926, 77, 100, in *Berichte,* 37, 641.

60. BARBIERI (De) e GAMBARRO. — Ormone corticosurrenale e inanizione. *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.,* 1933, 8, 458, in *Berichte,* 75, 516.

61. BARDOU-GRENU. — Sur les variations de la teneur en potassium du plasma et du sang total après anesthésie à l'éther. *C. R. Soc. Biol.,* 1933, 112, 633.

62. BARLOW O. W. — *Amer. J. Physiol.,* 1924, 70, 453, in *Berichte,* 31, 609.

63. BARLOW and ELLIS. — *Amer. J. Physiol.,* 1924, 70, 58, in *Berichte,* 29, 765.

64. BARNES, WICK, MILLER and MC KAY. — Effect of adrenalectomy on rate fat absorption. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1939, 40, 651, in *Endokrinol.,* 1939, 22, 193.

65. BASTENIÉ et MAES. — Influence de l'ablation des surrénales sur la structure histologique de la thyroïde de cobaye. *C. R. Soc. Biol.,* 1936, 123, 532.

66. BATTELLI et STERN. — *C. R. Soc. Biol.* 1910, 68, 909.

67. BATTISTINI, CIONINI e HERLITZKA. — Ricerche sull'influenza esercitata dell'ormone della corteccia surrenale sul metabolismo dei carboidrati. *R. Acad. med. Torino,* 1934, in *Rev. franç. Endocrinol.,* 1935, 13, 145.

68. BATTISTINI, CIONINI e HERLITZKA. — Studi sulla fisiopatologia dell'ormone della corteccia surrenale. II Influenza sul metabolismo degli idrati di carbonio nell'insufficienza insulinica. *Arch. Sc. med.,* 1936, 62, 168, in *Berichte,* 96, 607.

69. BAUDOUIN, LECOMTE et DREUELE. — Sur un cas de syndrome de Cushing. Intérêt du dosage des hormones cortico-surrénales. *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris,* 1940, 384.

70. BAUER. — Neuere Anschauungen über funktions-störungen der hypophyse. *Klin. Wochen,* 1933, 12, 1553.

71. BAUER und BUTTU. — Über einige Wirkungen von Nebennierenrindenextract auf die Blutbeschaffenheit des Menschen. *Z. Klin. Med.,* 1932, 122, 601, in *Berichte,* 72, 705.

72. BAUMANN and HOLLY. — *J. of biol. Chem.,* 1923, 55, 457.

73. BAUMANN and KURLAND — Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. *J. of biol. Chem.,* 1927, 71, 281.

74. BFALL. — The isolation of progesterone and allopregnanolone from the adrenals. *Biochem. J.,* 1938, 32, 1957, in *Berichte,* 113, 201.

75. BENARD. — La régulation hormonale du métabolisme du calcium. *Les Régulations hormonales,* Journées médicales de Paris. 1937, p. 269, Baillère, éd., Paris.

76. BENETATO, GAINA et OPRISIU. — Influence de l'hypertrophie provoquée de la cortico-surrénale et de l'extrait surrénal sur la résistance à certaines intoxications. *C. R. Soc. Biol.,* 1935, 120, 353.

76 b. BENNETT. — The interrelation of pituitary and adrenal in the control of carbohydrate levels in the rat. *Endocrinology.,* 1938, 22, 193, in (742).

77. BERNABEO E. e MAURO P. — Variazoni ematiche del calcio potassio e glucosio nel congelamento e nell' iposurrenalismo sperimentale. *Ann. Ital. Chir.*, 1937, 16, 757, in *Berichte*, 105, 257.

78. BERNARD et BIGART. — *J. Physiol. et Pathol. gén.*, 1902, 1014.

79. BERNARD et BIGART. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 1400.

80. BERNARD, BIGART et LABBÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 120.

81. BIEDL. — *Verh. d. 8 intern. Zool. Kongress, Graz*, 1910, 505, Iena 1912.

82. BIEDL. — Innere Sekretion. 2e édit., 1913, t. 1.

83. BIEDL. — Innere Sekretion. 3e édit., 1922, t. 3.

84. BIERRY. — *Presse Méd.*, 1913, 47, 468.

85. BIGART et BERNARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, 161.

86. BILLMANN und ENGEL. — Vikariender Einsatz fetaler Nebennieren in der Schwangerschaft beim nebennierenlosen Hund. *Klin. Wöchen.*, 1939, 18, 599.

87. BINET L. — Capsules surrénales et métabolisme du soufre. *Presse Méd.*, 1928, 1239.

88. BINET et FABRE. — Potassium plasmatique et hémolyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, 230.

89. BINET et GIROUD. — Glandes surrénales et glutathion. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 434.

90. BINET et WELLER. — Sur la physiologie des capsules surrénales. *Paris méd.*, 1933, 31.

91. BINET et WELLER. — Le glutathion. *Actual. sc. et industr.*, N° 466, 1937, Hermann, éd., Paris.

92. BINET et WELLER. — L'exagération du taux du glutathion oxydé dans le sang des addisoniens. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 336.

93. BIRCH and HARRIS. — Bradycardia in the vitamine B 1 deficient rat and its use in vitamine B 1 determinations. *Biochem. J.*, 1934, 38, 602, in (1016).

94. BIRCH and DANN. — Estimation and distribution of

Ascorbic acid (vitamine C) and glutathione in Anoure tissues. *Nature,* 1933, 131, 469.

95. BLANCHARD. — L'acide ascorbique réduit, le carotène et le cholestérol des cortex surrénaux aberrants du cheval. *C. R. Soc. Biol.,* 1937, 126, 1122.

96. BLANCHARD et SIMONNET. — Au sujet de l'adrénalinogenèse dans la surrénale. Absence d'adrénaline dans les cortex surrénaux aberrants du cheval. *C. R. Soc. Biol.,* 1938, 127, 750.

97. BLANCHETIÈRE. — *Bul. Soc. Chim. France,* 1923, 33, 807.

98. BLANCHETIÈRE et BINET. — Teneur en glutathion réduit de quelques glandes du chien. *C. R. Soc. Biol.,* 1926, 95, 621.

99. BLANCHETIÈRE, BINET et ARNAUDET. — Capsules surrénales et glutathion. *J. Physiol. et Pathol. gén.,* 1930, 816.

100. BLODINGER, KLEBANOFF and LAURENS. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1925, 23, 22, in *Berichte* 35, 308.

101. BLODINGER, KLEBANOFF and LAURENS. — *Amer. J. Physiol.,* 1926, 76, 151, in *Berichte,* 37, 389.

102. BOGOMOLEZ. — *Ziegl. B.,* 1905, 510, in (1016).

103. BOILOT et CHOAY. — Sur les conditions de survie du rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol.,* 1939, 130, 1108.

104. BOILOT, CHOAY et DEMOLIS M. — Conditions de survie du rat après surrénalectomie double. Traitement par le chlorure de sodium et traitement par la cortine. *C. R. Soc. Biol.,* 1936, 123, 1074.

105. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1895, 47, 162.

106. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1895, 47, 273.

107. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1895, 47, 325.

108. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1895, 47, 498.

109. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1896, 48, 164.

110. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1896, 48, 364.

111. BOINET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1897, 49, 466.

112. BOISSEZON (De). — La corticosurrénale du cobaye et

ses modifications après injection d'urine de femme enceinte. *Bul. histol. appliq.*, 1936, 129, in *Revue franç. Endocrinol.*, 1937, 52.

113. Boissezon (De). — Action des urines de femme gravide sur la glycémie et sur la structure histologique des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 276.

114. Bomskow. — *Hormonforschung*, 510, in (292).

115. Bomskow und Bahnsen. — Biologische Standardisierung des Hormons der Nebennierenrinde. *Naunyn Schmiedeberg's Arch.*, 1935, 178, 1, in *Berichte*, 87, 383.

116. Borst und Viersma. — Quantitative Untersuchungen über den Wasser und Salzhaushalt bei Morbus Addison Kranken unter Beruchsichtigung der Wirksamkeitsbestimmung von Extracten der Nebennierenrinde. *Acta med. scand.*, 1937, 91, 127, in *Berichte*, 99, 411.

117. Boruttau. — *Pflüger's Arch.*, 1899, 78, 97, in (1016).

118. Boulanger. — Les Hormones cortico-surrénales, in *Exposés annuels de Biochimie médicale*, 1939, Masson, éd., Paris.

119. Boulanger, Bizard et Baras. — La désamination par le tissu rénal, in vitro, après surrénalectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 969.

120. Bourne. — The effect of progesterone on the survival of adrenalectomized rats. *J. of Physiol.*, 1939, 95, 12, *Endokrinol.*, 1939, 22.

121. Boycott and Kellaway. — *J. of pathol. a. bacteriol.*, 1924, 27, 171, in *Berichte*, 26, 444.

122. Britton. — Seasonal variations in survival of adrenalectomized animals. *Amer. J. Physiol.*, 1930, 93, 637, et 94, 686, in *Berichte*, 57, 461 et 59, 290.

123. Britton. — Seasonal differences in the survival of cats after adrenal removal. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 13, in *Berichte*, 68, 161.

124. Britton. — On the apparent principal function of the

adrenal glands. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 14, in *Berichte*, 69, 354.

125. BRITTON. — Evidence on the chief function of the adrenal cortex. *Endocrinology*, 1932, 16, 633, in *Berichte*, 72, 338.

126. BRITTON, FILIPPIN and SILVETTE. — The oral administration of cortico-adrenal extract. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 99, 44, in *Berichte*, 66, 456.

127. BRITTON and SILVETTE. — The cortico-adrenal hormone. *Science*, 1931, 1, 322.

128. BRITTON and SILVETTE. — Further experiments on cortico-adrenal extracts : its efficacy by mouth. *Science*, 1931, 440.

129. BRITTON and SILVETTE. — Observations on the cortico-adrenal hormone. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 97, 507, in *Berichte*, 64, 150.

130. BRITTON and SILVETTE. — Some observations on the cortico-adrenal hormone. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 97, 507, in *Berichte*, 64, 150, et *Science*, 1931, 1, 373.

131. BRITTON and SILVETTE. — Some effects of cortico-adrenal extracts and other substances on adrenalectomized animals. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 99, 15, in *Berichte*, 66, 283.

132. BRITTON and SILVETTE. — Effects of cortico-adrenal extract on carbohydrate metabolism in normal animals. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, 693, in *Berichte*, 69, 95.

133. BRITTON and SILVETTE. — The apparent prepotent function of the adrenal glands. *Amer J. Physiol.*, 1932, 100, 701, in *Berichte*, 69, 96 ; *Science*, 1932, 75, 644.

134. BRITTON and SILVETTE. — Effects produced by cortico-adrenal extract on normal animals. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 13, in *Berichte*, 69, 357.

135. BRITTON and SILVETTE. — Theories of the cortico-adrenal function. *Science*, 1933, 1, 366.

136. BRITTON and SILVETTE. — On the function of the adrenal cortex : general, carbohydrate and circulatory

theories. *Amer. J. Physiol.*, 1934, 107, 190, in *Berichte*, 78, 453.

187. BRITTON and SILVETTE. — Adrenal insufficiency in the marmot and opossum and theories of cortico-adrenal function. *Science*, 1935, 82, 230.

138. BRITTON and SILVETTE. — Further observations on sodium chloride balance in the adrenalectomized opossum. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 21, in *Berichte*, 99, 630.

139. BRITTON and SILVETTE. — A comparaison of sodium, chloride and carbohydrate changes in adrenal insufficiency and other experimental conditions. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 594, in *Berichte*, 101, 78.

140. BRITTON and SILVETTE. — The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. on quant. Biol.*, 1937, 5, 357, in *Berichte*, 11, 270.

141. BRITTON, SILVETTE and KLINE. — Carbohydrate and electrolyte changes in adrenal insufficiency in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 446, in *Berichte*, 109, 100.

142. BRITTON, SILVETTE and KLINE. — Adrenal insufficiency in American monkeys. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 123, 705, in *Berichte*, 110, 613.

143. BROSTER and VINES. — *Brit. med. J.*, 1937, 662, in (50).

144. BROWN-SEQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C. R. Ac. Sc.*, 1856, 43, 422.

145. BROWN-SEQUARD. — Influence de l'extrait aqueux des capsules surrénales sur des cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes. *C. R. Soc. Biol.*, 1892, 44, 410.

146. BROWN-SEQUARD. — Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'extirpation de capsules surrénales chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1893, 46, 467.

147. Brull. — Sécrétion rénale. *Actual. Sc. et industr.*, 1938, N° 706, Hermann, éd. Paris.

148. Bulbring E. — *J. of Physiol.*, 1937, 89, 64, in (1085).

149. Bull, Anderson and Strauss. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 274, in (657).

150. Burckard et Kayser. — Régulations neurohormonales du métabolisme des glucides, *Actual. Sc. et indus.*, N° 529, 1938, Hermann éd. Paris.

151. Burckard et Kayser. — Régulation neurohormonale du métabolisme des protides. *Actual. Sc. et indus.*, 1938, Hermann éd. Paris.

152. Burckard et Kayser. — Régulation neurohormonale du métabolisme des lipides. *Actual. Sc. et indus.*, 1938, Hermann éd. Paris.

154. Burrows, Cook, Rol and Warrey. — *Biochem. J.*, 1937, 31, 950, in (739).

155. Busch and Bergen. — *Amer. J. Physiol.*, 1906, 15, 144.

156. Busch and Wright. — *J. of Amer. med. Assoc.*, 1908, 51, 640.

157. Busch and Wright. — *Arch. int. Méd.*, 1910, 5, 30.

158. Butler and Marrian. — The isolation of pregnan-3, 17, 20 triol from the urine of women showing the adrenogenital syndrome. *J. of. biol. Chem.*, 1937, 119, 565.

159-160. Cachera R. et Barbier P. — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1941, 499, et *Paris méd.*, 1941, 66.

161. Cahane. — Recherches sur le chlore et le chlorure de sodium dans le tissu rénal après l'extirpation des glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 132, 178.

162. Cahane. — Recherches sur le chlore et le chlorure de sodium dans le tissu musculaire et dans le tissu cérébral après extirpation des glandes surrénales. *Bul. Soc. Chimie biol.*, 1937, 19, 353.

163. Callow. — *Chem. and Ind.*, in (292).

164. CALLOW and PARKES. — *J. of Physiol.*, 1936, 87, 28, in (739).

165. CAMERON. — Récentes conquêtes de l'Endocrinologie, 1933, Churchill, éd., Londres.

166. CAMPANACCI (D'). — *Giorn. di clinica med.*, 1927, 8, 45, in (87).

167. CAMUS J. et LANGLOIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1900, 52, 210.

168. CAMUS J. et PORAK R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 357.

169. CAMUS J. et PORAK R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 389.

170. CAMUS J. et PORAK R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 1329.

171. CAMUS J. et PORAK R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 75, 262.

172. CANNON W. B. — Traumatic shock. 1923, Appleton and Cie, New-York, in (1024).

173. CANNON and QUERIDO. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1924, 10, 247, in *Berichte* 27, 473.

174. CARIDROIT. — Désoxycorticostérone et action de la testostérone sur la crête de chapon. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 450.

175. CARO (De) e ROVIDA — *Bol. Soc. Ital. Biol.*, 1937, 12, 614, in (1016).

176. CARRIÈRE, MOREL et GINESTE. — Influence de l'adrénaline et de l'extrait corticosurrénal sur le thymus du lapin et du rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 46.

177. CARRISON. — *Proc. Roy. Soc.*, 1920, 91, 103, in (1016).

178. CARRISON — Studies on deficiency diseases. London, 1921 in TOURNADE (1016).

179. CARTLAND and KUIZENGA. — The bioassay of adrenal cortical extracts. A direct comparison of rat and dogs unit. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 117, 678, in *Berichte*, 99, 617.

180. CARTLAND and KUIZENGA. — The preparation of extracts

containing the adrenal cortical hormone. *J. of Biol. Chem.* 1936, 57, 116.

181. CASIDA and HELLBAUM. — *Endocrinology,* 1934, 18, 249, in (657).

182. CASTILLO (Del). — Pouvoir gonado-stimulant ou thyréostimulant de l'hypophyse du rat surrénoprive. *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 115, 317.

183. CASTILLO (Del), LELOIR et NOVELLI. — Action de l'extrait cortico-surrénal sur les glandes endocrines. *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 115, 338.

184. CATAN, HOUSSAY et MAZZOCO. — *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 84, 164.

185. CAUSSADE. — *C. R. Soc. Biol.,* 1896, 48, 67.

186. CHAHOVITCH, ARNOLJEVITCH et VICHNJITCH. — Rôle des capsules surrénales dans la thermorégulation. *C. R. Soc. Biol.,* 1928, 98, 511.

187. CHARRIN et LANGLOIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1893, 812.

188. CHARRIN et LANGLOIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1894, 410.

189. CHARRIN et LANGLOIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1896, 131.

190. CHARRIN et LANGLOIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1896, 708.

191. CHATELEIN. — *Thèse Méd.,* Strasbourg, 1859.

192. CHAUFFARD. — *Semaine médicale,* 1894, in (885).

193. CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT. — *C. R. Soc. Biol.,* 1912, 73, 23, et 1914, 76, 529.

194. CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT. — *Annal. Méd.,* 1920, 8, 150.

195. CIACCIO. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.,* 1915, 78, 347.

196. CIAMBELLOTTI. — A proposito dei rapporti fra corteccia surrenale e morbo di Addison. *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.,* 1934, 9, 360, in *Berichte,* 81, 651.

197. CICARDO. — Excitabilité neuromusculaire et réflexe des crapauds surrénoprives. *C. R. Soc. Biol.,* 1936, 122, 489.

198. CLEGHORN. — Observations on extracts of beef adrenal

cortex and elasmobranch interrenal body. *J. of Physiol.*, 1932, 75, 413, in *Berichte*, 70, 358.

199. CLEGHORN, CLEGHORN, FORSTER and Mc VICAR. — Some factors influencing the survival of rats after adrenalectomy and the suitability of the young rat for testing the potency of adrenal cortical extracts. *J. of Physiol.*, 1936, 86, 229, in *Berichte*, 94, 281.

200. CLEGHORN and Mc VICAR. — High potassium diet and the survival of Adrenalectomized rats. *Nature*, 1936, 138, 124.

201. COLLAZO und SANCHEZ. — Vitamine C und Extract der Nebennierenrinde. *Ann. Méd. int.*, 1934, 3, 461, in *Berichte*, 82, 596.

202. COLLAZO, MARANON, RODA und TORRES. — Die Einwirkung des Nebennierenrinden extracts auf die cholesterinämie. *Endokrinol.*, 1933, 13, 186.

203. CONNOR. — *J. of Biol. Chem.*, 1928, 77, 619.

204. CONNOR. — *Amer. J. Path.*, 1928, in (806).

205. COREY. — *Amer. J. Physiol.*, 1927, 79, 633, in *Berichte*, 41, 101.

206. COREY. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1927, 25, 167, in *Berichte*, 45, 96.

207. COREY. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1928, 25, 685, in *Berichte*, 48, 688.

208. COREY. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 36, 41, in (1085).

209. COREY and BRITTON. — The induction of precocious sexual maturity by cortico-adrenal extract. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 99, 33, in (1016).

210. COREY and BRITTON. — The effect of corticoadrenal extract on the blood cellular elements. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 23, in *Berichte*, 69, 357.

211. COREY and BRITTON. — Blood-cellular changes in adrenal insufficiency and the effects of cortico-adrenal extracts. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 102, 699, in *Berichte*, 72, 489.

212. COREY and BRITTON. — The estrous cycle and the adrenal glands. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 30, 592, in *Berichte*, 73, 740.

213. COREY and BRITTON. — The ovarian cycle and the adrenal gland. *Amer. J. Physiol.*, 1934, 107, 207, in *Berichte*, 78, 476.

214. CORNIL L. — Syndromes du lobe antérieur de l'hypophyse. *Les Régulations hormonales*, Journées méd. de Paris, 1937, Baillère, éd., Paris.

215. COSTA DA. — Le cortex surrénal. *Bul. As. Anat.*, 1933.

216. CRAMER and HORNING. — On the relationship between the male gonads and the adrenal gland. *The Lancet*, 1937, 1, 1330.

217. CRAMER and HORNING. — Hormonal relationship between the ovary and the adrenal gland. *The Lancet*, 1939, 236, 192.

218. CREMA. — *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1928, 3, 59, in (806).

219. CRISTIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 710.

220. CRISTIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 811.

221. CRISTIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 1124.

222. CSIK und MÉHES. — Die Rolle des hypertrophie der Nebennieren bei Mangel an Vitamine B. *Arb. d. Ung. Biol. Forsh. institut*, 1931, 4, 525 in (1016).

223. CURT, REICHERT and ECKERT. — *Endocrinology*, 1938, 22, 214, in (50).

224. CUSHING. — Pituitary body and hypothalamus. 1932, in (242).

225. CYBULSKI. — *Wiener Mediz. Woch.*, 1897, in (1016).

226. DAMBROSI et LELOIR. — *Rev. Soc. Argentina biol.*, 1933, 9, 408, in (461).

227. DANTCHAKOFF V. — Action cortine-corticostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 464.

228-229. DANYSZ. — Action de l'hormone cortico-surrénale sur les capillaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 36 et 67.

230. DARROW and YANNET. — *J. clin. Investig.*, 1935, 14, 266, in *Berichte*, 81, 299 et 87, 124.

231. DAVIDSON. — *Proc. Soc. exp., Biol. a. Med.*, 1937, 36, 703, in (1085).

232. DEANESLY. — The histology of adrenal elargement under experimental conditions. *Amer. J. Anatom.*, 1931, 475, in *Rev. franç. Endocrinol.*, 1931, 395.

233. DEANESLY. — *Quart. J. Pharmacol.*, 1935, 8, 651, in (461).

234. DEBRÉ, MARIE, NACHMANSOHN et BERNARD. — Diabète insipide. Etude de l'élimination des chlorures et du pouvoir concentrateur du rein. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 52, 967.

235. DECOURT et GUILLAUMIN. — Techniques d'études des migrations de l'eau par les variations de l'hydrémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 586.

236. DECOURT et GUILLAUMIN. — Sur les valeurs respectives du chlore, du sodium et du potassium sanguin dans six cas de maladie d'Addison. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 55.

237. DECOURT et GUILLAUMIN. — Etude humorale de huit cas de maladie d'Addison. *Presse Méd.*, 1941, 656.

238. DEMOLE. — L'hormone corticosurrénale et ses applications thérapeutiques. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1932, 52, 402, dans *Boritchte*, 70, 359.

239. DEOTTO. — *Z. Vitaminforsch.*, 1933, 2, 182, in (1016).

240. DEUEL, HALLMAN, MURRAY and SAMUEL. — The sexual variation in carbohydrate metabolism. VIII. The rate of absorption of glucose and of the glycogen formation in normal and adrenalectomized rats. *J. of biol. chem.* 1937, 119, 607.

241. DIEULAFOY. — Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes. *Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu*, 1897-1898, in (888).

242. DOISY and Mc CORQUODALE. — The Hormones. Glande surrénale. Hormone corticale. *Annual Rev. of Biochemistry*, 1936, 314.

243. DONATI. — *An. Ital. chirg.*, 1938, 17, 337, in *Berichte*, 109, 279.

244. DONZELOT. — Les dysrégulations hormonales dans les hypertensions paroxystiques et permanentes. *Les Régulations hormonales*, Journées méd. de Paris, 1937, Baillère, éd., Paris.

245. DONZELOT, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et BARBIER. — Effets cliniques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de maladie d'Addison. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 492.

246. DOPTER et GOURAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, 56, 251.

247. DRYERRE. — Treatement of Addison's Disease. *The Lancet*, 1938, 235, 1414.

248. DULIÈRE. — La teneur en potassium et l'âge d'un sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 261 et 108, 416.

249. DULIÈRE. — Observations sur le sang urémique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 418.

250. EAGLE. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 30, 1094, in (994).

251. EAGLE and BRITTON. — The effect of corticoadrenal extract on energy output. *Science*, 1932, 221.

252. EAGLE, BRITTON and KLINE. — The influence of corticoadrenal extract on energy output. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 102, 707, in *Berichte*, 72, 466.

253. EHRENSTEIN and BRITTON. — The purification of adrenal extracts and isolation of an activator of male sex hormones. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 120, 213, in *Berichte*, 106, 118.

254. ELLIOT. — *J. of. physiol.*, 1912, 44, 374.

255. ELLIOT. — *J. of physiol.*, 1915, 49, 38.

256. ELLIOT and TUCKET. — *J. of physiol.*, 1906, 34, 490.

257. ELLISON and BURCH. — *Endocrinology*, 1936, 20, 476, in (656).

258. ELMAN and ROTHMAN. — *Bul. of. the J. Hopkins hosp.*, 1924, 35, 54, in *Berichte*, 32, 115.

259. ELMER, GIEDOSZ et SCHEPS. — Sur l'action corticostimulante et médullostimulante du lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 1082.

260. EMERY and SCHWAABE. — *Endocrinology*, 1936, 20, 550, in (656).

261. ENGELHARDT. — *Zentrahlblatt Gynak.*, 61, 1098, in (292).

262. ETTLINGER et NAGEOTTE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1896, 18.

263. EULER Von et KLUSSMANN. — *Hoppe Seylers Zeit.*, 1933, 217, 167.

264. EULER u. VIRGIN. — Carotinoide und vitamine A in blutserum. *Bioch. Zeit.*, 1932, 245, 257, in (1016).

265. EVANS H. M. — Endocrine glands : gonads, pituitary and adrenal. Adrenal cortical physiology. *An. Rev. of Physiol.*, 1939, p. 632.

266. EVERSE and De FREMERY. — On a method of measuring fatigue in rats and its application for testing the suprarenal cortical hormone (cortin). *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1932, 2, 152, in *Berichte*, 73, 718.

267. FAURE-BEAULIEU, LYON-CAEN et BRUNEL. — Maladie d'Addison à symptomatologie fruste et à évolution prolongée. *Presse Méd.*, 1934, 453.

268. FERNANDEZ, FOGLIA, LELOIR et NOVELLI. — Corticosurrénale et formation de glycogène musculaire aux dépens du glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 334.

269. FERREBEE, RAGAN, ATCHLEY et LŒB. — Les esters de la désoxycorticostérone dans le traitement de la maladie d'Addison. *J. of. Amer. med. Assoc.*, 1939, 113, 1725.

270. FERREIRA de MIRA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 73, 377.

271. FERREIRA de MIRA. — *Bul. Soc. port. Sc. nat.*, 1915, 7.

272. FERREIRA de MIRA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 95, 1284.

273. FERREIRA de MIRA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 911.

274. FERREIRA de MIRA. — *Arch. portug. des Sc. biol.*, 1928, 2, 110.

275. FERREIRA de MIRA. — Les extraits cortico-surrénaux. *Lisboa médica*, 1934, 581.

276. FERREIRA de MIRA et FONTES. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 987.

277. FERREIRA de MIRA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 1013.

278. FERREIRA de MIRA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 602.

279. FERREIRA de MIRA et FONTES. — *Arch. portug. des Sc. biol.*, 1929, 2, 110.

280. FERREIRA de MIRA et FONTES. — *Arch. portug. des Sc. biol.*, 1929, 2, 221, in *Berichte*, 54, 354.

281. FERREIRA de MIRA et FONTES. — La fatigue musculaire chez les lapins survivant à la double surrénalectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 1167.

283. FERREIRA de MIRA et FONTES. — Survie du lapin à la double capsulectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 502.

284. FERREIRA de MIRA et FONTES. — L'influence d'un régime pauvre en potassium et riche en sodium sur la survie d'un chat décapsulé. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 655.

285-286. FERREIRA de MIRA, FONTES et JACOBSOHN. — *C. R. Soc. biol.*, 1930, 105, 146 et 808.

287. FIANDACA S. — Influenza degli ormoni cortico-surrenale su alcuni costituenti biochimici del sangue. *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1933, 8, 1637 ,in *Berichte* 78, 291.

288. FIANDACA S. — Influenza degli ormoni corticó-surrenali sull'azoto coagulabile del sangue. *Bioch. e Ter. sper.*, 1934, 21, 233, in *Berichte*, 81, 650.

289. FIANDACA und CAPIZZI I. — Uber die Wirkung von Nebennierenrindenextracten. *Endokrinol.*, 1934, 14, 316, in *Berichte* 84, 327.

290. FIESSINGER. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 495.

291. FINZI O. — *Virchow's Archiv.*, 1913, 214, 413, in (867).

292. FISCHER et ENGEL. — Progestérone et hormone corticosurréna'e. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1938, 18, 400.

293. FITZ-GERALD, LASZT und VERZAR. — Die selektive Zuckerresorption nach Hypophysenexstirpation und ihre Beeingflussung durch das Hormon der Neben-

nierenrinde. *Pflügers Arch.*, 1938, 240, 619, in *Berichte* 110, 581.

294. FITZHUGH. — Effects of cortico-adrenal extract on growth and sexual activities. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 677, in *Berichte* 102, 603.

295. FLEURY. — Fiches techniques de Chimie biologique. Véga éd., 1939.

296. FLIEDERBAUM. — Rolle der nebennieren in wasserhaushalte. *Polskie Arch. Med. Wewn* 14, 697, *u. franz. Zusammenf.* 883, in *Berichte* 98, 111.

297. FLIEDERBAUM. — Die Nebennieren. *Bul. intern. Acad. pol. Sc. Cl. Med.* 1937, 779, in *Berichte* 97, 284.

298. FLORA De. — Influenza dell'ormone corticale sulla sintesi e resintesi del glicogeno. *Riforma med.*, 1933, in *Rev. franç. gynec.* 1934, 245.

299. FREED, BROWNFIELD and EVANS. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 29, 1 in (994).

300. FREMERY De, LAQUEUR, REICHSTEIN, SPANHOFF and UYLDERT. — Corticosteron, a Crystallized compound with the biological Activity of the Adrenalcortical Hormone. *The Nature*, 1937, 139, 26.

301. FREMERY De and SPANHOFF. — The comparative activity of desoxycorticostérone acetate by various routes in the rat, and its progestational effect in the young rabbit. *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1939, 19, 81, in *Berichte* 117, 99.

302. FREUD, LAQUEUR and MÜHLBOCK. — Hormones. Adrenal cortex. *An. Rev. of Bioch.*, vol. VIII, 1939.

303. FRIEDGOOD. — Cortico-adrenal and neural effects on gonadotropic activity of the pituitary. *Science* 1937, 86, 84.

304. FRIEDGOOD and FOSTER. — The effect of adrenalectomy upon experimental ovulation and luteinization on anœtrus cat. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 312, in (742).

305. FRIEDMAN. — *J. Med. Research*, 1915, 32, 287, in (867).

306. FUSTINONI. — Survie des crapauds après destruction des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 1137.

307. FUSTINONI. — L'asthénie des insuffisances hypophysaire et surrénale du crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1252.

308. GAARENSTROOM, WATERMAN and LAQUEUR. — *Acta brev. Neerl. Physiol.* 1937, 7, 10, in (1085).

309. GALLAIS. — Syndrome génitosurrénal. *Th. Méd. Paris*, 1912.

310. GALLARDO. — Action progestationale de la désoxycorticostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 170.

311. GALVAO et CARDOSO. — Vitamine C et surrénales. *C. R. Soc. Biol.* 1933, 115, 350.

312. GAUNT G. Survival period of bilateraly adrena'ectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 103, 494, in *Berichte* 69, 360.

313. GAUNT R. and GAUNT J. H. — Survival of adrenalectomized rats after cortical hormone treatment. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1934, 31, 490, in *Berichte* 79, 402.

314. GAUNT and HAYS. — The life maintaining effect of crystalline progesterone in adrenalectomized ferret. *Science* 1938, II, 576.

315. GAUNT, NELSON and LOOMIS. — *Anat. Record.*, 1938, 72, in (265).

316. GAUNT and PARKINS. — The alleged interrelationship of the adrenal cortical hormone and the gonads. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 103, 511, in *Berichte* 73, 164.

317. GAUNT, POTT and LOOMIS. — *Endocrinology*, 1938, 23, 216, in (265).

318. GAUNT, REMINGTON and SCHWEITZER. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, 120, 532, in (265).

319. GAUNT, TOBIN and GAUNT J. — The survival of salt treated adrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 111, 321.

320. GAUTRELET et THOMAS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 67, 231.

321. GENNES DE, MAHOUDEAU, TAVERNIER et VILA. — Maladie d'Addison. Premiers essais d'une cortine de synthèse. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, 502.

322. GENNES De. — Maladie d'Addison traitée par la désoxycorticostérone à doses très élevées ou longtemps poursuivies. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1941, 173.

323. GENNES De et MAHOUDEAU. — Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. Etude de six observations. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1941, 178.

324. GERSH and GROLLMAN. — Kidney function in adrenal cortical insufficiency. *Amer. J. Physiol.,* 1939, 125, 66, in *Berichte* 113, 440.

325. GIACOMINI. — *Biol. Méd.,* 1908, 6, 133.

326. GIBELLI. — *Pathologica,* 1909, 1, 131, in (867).

327. GIAJA. — La thermorégulation. *Actual. Sc. et industr.,* N° 577, 1938, Hermann éd., Paris.

328. GILDERSLEEVE. — *Univ. Pensylv. med. bul.,* 1904, 17, 183, in (1016).

329. GILMAN. — Experimental sodium loss analogous to adrenal insufficiency. The resulting water shift and sensitivity to hemorrhage. *Amer. J. Physiol.,* 1934, 108, 662, in *Berichte* 81, 899.

330. GIROUD A. — Les conditions de la fonction cortico-surrénalienne. Importance de l'acide ascorbique. *Presse Méd.* 1940, 841.

331. GIROUD A. — Inter-relation entre l'hormone cortico-surrénale et l'acide ascorbique. *Bul. Acad. Méd.,* 1941, 408.

332. GIROUD et LEBLOND. — Localisation histochimique de la vitamine C dans le cortex surrénal. *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 115, 705.

333. GIROUD, LEBLOND et RABINOWICZ. — Répartition de la Vitamine C dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.,* 1934. 115, 1088.

334. GIROUD, MARTINET et BELLON. — Répartition de l'hor-

mone corticale dans le cortex surrénal, valeur de la zone glomérulée. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 441.

335. GIROUD, MARTINET et BELLON. — Dépendance de la fonction cortico-surrénale chez l'homme vis à vis de l'acide ascorbique. Variations de l'élimination urinaire de l'hormone corticale. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 514.

336. GIROUD, MARTINET et PACORET. — Dosage de l'hormone cortico-surrénale dans l'urine et considérations sur sa forme d'élimination. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 524.

337. GIROUD, MARTINET et PACORET. — Absence d'adrénaline dans la cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 90.

338. GIROUD, RATSIMAMANGA et CHALOPIN. — Présence et répartition de l'hormone cortico-surrénale dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1941 135, 725.

339. GIROUD, RATSIMAMANGA et CHALOPIN. — Troubles de l'absorption des graisses par empoisonnement iodo-acétique. Rôle de l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 836.

340. GIROUD, RATSIMAMANGA et CHALOPIN. — Troubles de l'absorption des graisses au cours de la carence en vitamine C. Nouvelles preuves de l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 839.

341. GIROUD et SANTA N. — Absence d'hormone corticale chez les animaux carencés en acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 1176.

342. GIROUD et SANTA. — Variations sexuelles du cortex et de la médullo-surrénale. Variations pondérales et taux de l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, 420.

343. GIROUD, SANTA et MARTINET. — Microdosage biologique de l'hormone cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 20.

344. GIROUD, SANTA et MARTINET. — Variation de l'hormone corticale en fonction de l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 134, 23.

345-346. GIUSTI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, 30 et 312.

347. GLEY E. et QUINQUAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 28.

348. GLEY P. — Contribution à l'étude des fonctions des surrénales. *Th. Méd. Paris*, 1925.

349. GOFFIN. — *Soc. clin. hôp. Bruxelles*, 1932, in *Rev. franç. Endocrinol.* 1932, 327.

350. GOLDZIEHER. — *Klin. Wochen.*, 1928, 1, 1124.

351. GOORMAGHTIGH et CLEVER. — in ARON (44).

352. GOORMAGHTIGH et ELAUT. — *C. R. Soc. Biol.* 1925, 92, 733.

353. GORDON E. S. — L'usage de la désoxycorticostérone et de ses esters dans la maladie d'Addison. *J. of Amer. med. Assoc.* 1940, 114, 2549.

354. GOURFEIN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1897, 125, 188.

355. GOURFEIN, HULTGREEN et ANDERSON. — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1899, 9.

356. GRĂDINESCO. — *Pflüger's Arch.* 1913, 151, 187.

357. GRADINESCO. — Action de l'extrait surrénal sur la lipolyse. *Bul. et Mém. Sec. d'Endocrinol.* (Roumanie), 1938, 475.

358. GRADINESCO. — Les capsules surrénales. *Bul. et Mém. Sec. d'Endocrinol.* (Roumanie), 1938, 221.

359. GRADINESCO und SANTA N. — Die Wirkung des Nebennierenrindenextracts auf dekapsulierte Tiere. *Endocrin. Gynec. S. Ostetr.*, 1936, 1, 373, in *Berichte* 99, 627.

360. GRADINESCO et SANTA. — Sur le mécanisme régulateur du volume sanguin chez les animaux surrénalectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 195.

361. GRADINESCO et SANTA. — Sur les propriétés physiologiques des extraits surrénaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 197.

362. GRATIOLET. — *C. R. Ac. Sc.*, 1856, 43, 468.

363. GREENE and ROWNTREE. — Treatment of Addison's disease. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1931, 305.

364. GREENE, ROWNTREE, SWINGLE and PFIFFNER. — The effect of the treatment with the cortical hormone of the suprarenal gland. *Amer. J. Med. Sc.*, 1932, 183, 1, in *Rev. franç. Endocrinol.* 1932, 328.

365. GREENE, WELLS and IVY. — Progesterone will maintain adrenalectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1939, 40, 83, in *Berichte* 113, 674.

366. GRIFFON. — *Th. Pharm. sup. Lyon*, 1928.

367. GRIGAUT. — *Th. Méd. Paris*, 1913.

368. GRIGAUT et BOUTROUX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 872.

369. GROLLMAN. — Physiological and chemical studies on the adrenal cortical hormone. *Cold Spring. Harb. Symp. on quant. Biol.* 1937, 5, 313, in *Berichte* 111, 113.

370. GROLLMAN and FIROR. — Observations on the hormone of the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 46, in *Berichte* 68, 739.

371. GROLLMAN and FIROR. — The preparation of an active extract of the hormone of the adrenal cortex. *J. of biol. Chem.*, 1933, 100, 429.

372. GROLLMAN and FIROR. — Further studies on the hormone of the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 105, 41, in *Berichte* 76, 122.

373. GROLLMAN and FIROR. — The oral administration of the adrenal cortical hormone and the use of fresh glands. *Bul. Hopkins Hosp.*, 1934, 54, 216, in *Berichte* 80, 308.

374. GROLLMAN and FIROR. — Further studies on the hormone of the adrenal cortex. *J. of Pharmacol.*, 1934, 51, 130, in *Berichte* 81, 138.

375. GROLLMAN, FIROR and GROLLMAN E. — A simple preparation of the adrenal cortical hormone suitable for oral administration *J. of biol. Chem.*, 1935, 109, 189.

376. GROLLMAN and FIROR. — Experimental studies on replacement therapy in adrenal insufficiency. *Bul. Hopkins hosp.*, 1935, 57 281, in *Berichte* 92, 459.

377. GROLLMAN et FIROR. — *Amer. J. Physiol.* 1934, 108, 237, in (852).

378. GRÜNEBERG. — *Klin. Wochen.*, 1936, II, 1060.

379. GUGLIELMETTI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 692.

380. GUIEYSSE. — *Th. Méd. Paris*, 1901.

381. GUILLAUMJN Ch. O. — Le sodium globulaire du sang humain. *Bul. Soc. Chimie biol.*, 1937, 19, 441.

382. HALES, HASLERND and INGLE. — Time for development of incapacity to work in adrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 112, 65, in *Berichte* 89, 123.

384. HALL and KORENCHEWSKI. — *Nature*, 1937, 11, 317.

385. HALL and MILLER. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 121, 23.

386. HALLION et GAYET. — *Rev. prat. biol. appliq.*, 1927, 225.

387. HARDE. — Acide ascorbique et intoxications. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 199, 618.

388. HARLEY. — *Brit. and foreign méd. chirurg. Rev.*, 1854, 21, 204, in (541).

389. HARRIS and RAY. — *Biochem. J.*, 1933, 27, 2006, in (1016).

390. HARRISON. — *Amer. J. Dis. child.*, 1935, 50, 1330, in (242).

391. HARRISON and DARROW. — The distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency. *J. Clin. Investig.*, 1938, 17, 77, in *Berichte* 107, 426.

302. HARROP. — *J. exp. Med.*, 1935, 61, 839, in (242).

393. HARROP. — The influence of the adrenal cortex upon the distribution of body water. *Bul. Hopkins Hosp.*, 1936, 59, 11, in *Berichte* 96, 607.

394. HARROP. — The water and salt hormone of the adrenal cortex. *Bul. Hopkins Hosp.*, 1936, 59, 25, in *Berichte* 96, 606.

395. HARROP. — The influence of the adrenal cortical hormone and related compounds upon the electrolyte and water balance. *Cold Spring. Harb. Symp. on quant. Biol.*, 1937, 5, 375, in *Berichte*, 110, 611.

396. HARROP, NICHOLSON, SOFFER und STRAUSS. — Extracellular and intracellular waterloss during suprarenal insufficiency in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1935, 32, 1312, in *Berichte* 90, 291.

397. HARROP, NICHOLSON and STRAUSS. — The influence of the cortical hormone upon the excretion of water and electrolytes in the suprarenalectomized dog. *J. of exp. Med.*, 1936, 64, 233, in *Berichte* 100, 467.

398. HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN and SWINGLE. — Further studies on the adrenal cortical hormone. *Science* 1931, 1, 683.

399. HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN and SWINGLE. — A biological method of assay of the adrenal cortical hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1932, 29, 449, in *Berichte* 67, 347.

400. HARROP, SOFFER, ELLSWORTH and TRESCHER. — Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. *J. of. exp. Med.*, 1933, 58, 17, in *Berichte* 75, 321.

401. HARROP, SOFFER, NICHOLSON and STRAUSS. — The effect of sodium salts in sustaining the suprarenalectomized dog. *J. of exp. Med.* 1935, 61, 839, in *Berichte* 90, 158.

403. HARROP, SWINGLE and PFIFFNER. — Metabolism studies on the adrenal-cortical hormone. *J. of biol. Chem.*, 1931, 92, LV.

404. HARROP and THORN. — The effect of suprarenal cortical hormone upon the electrolyte excretion of the intact normal dog. A proposed method of comparative assay. *J. of exp. Med.*, 1937, 65, 757, in *Berichte* 104, 613.

405. HARROP and WEINSTEIN. — Cortical suprarenal insufficiency and the action of the cortical hormone upon the normal and suprarenalectomized dogs. *J. of exp. Med.*, 1933, 57, 305, in *Berichte* 73, 308.

406. HARROP, WEINSTEIN, SOFFER and TRESCHER. — Metabolism, circulation and blood concentration during suprarenal insufficiency in the dog. *J. of exp. Med.* 1933, 58, 1, in *Berichte* 75, 320.

407. HARROP, WEINSTEIN, SOFFER and TRESCHER. — The diagnosis and treatment of Addison's disease. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1933, 100, 1850.

408. HARROP, WIDENHORN und WEINSTEIN. — Stoffwechseluntersuchungen über ein Hormon der Nebennierenrinde. *Münch. med. Woch.*, 1932, 1, 171 in *Berichte* 66, 779.

409. HARTMAN. — *Amer. J. Physiol.*, 1922, 59, 463, in *Berichte* 14, 176 et 17, 374.

409 b. HARTMAN. — *Endocrinology*, 1922, 6, 511.

410. HARTMAN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1926, 23, 467, in *Berichte* 36, 666.

411. HARTMAN. — *Endocrinology*, 1930, 229, 14, in *Berichte* 60, 286.

412. HARTMAN. — Increased resistance to cold produced by « cortin » after adrenalectomy. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 28, 702, in *Berichte* 62, 377.

413. HARTMAN. — Studies on the fonction and clinical use of cortin. *An. intern. Méd.*, 1933, 7, 6, in *Berichte* 76, 709.

414. HARTMAN. — Cortin. *Endocrin. Gynec. Sc. Obstetr*, 1937, 2, 211, in *Berichte* 104, 425.

415. HARTMAN. — The hormones of the adrenal cortex. *Cold Spring. Harb. Symp. on quant. Biol.* 1937, 5, 289, in *Berichte* 111, 442.

416. HARTMAN and BLATZ. — *Endocrinology* 1919, 3, 137.

417. HARTMAN and BROWNELL. — *Amer. J. Physiol.* 1930, 93, 655, in *Berichte* 57, 460.

418. HARTMAN and BROWNELL. — *Science* 1930, 2, 76.

419. HARTMAN and BROWNELL. — The preparation of adrenal extract. *Science* 1931, 73, 720.

420. HARTMAN and BROWNELL. — The vital hormone of the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 47, 530, in *Berichte* 64, 150.

421. HARTMAN, BROWNELL and CROSBY. — The relation of cortin to the maintenance of body temperature. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 98, 674, in *Berichte* 65, 270.

422. HARTMAN, BROWNELL and HARTMAN. — *Amer. J. Physiol.*, 1930, 95, 670, in *Berichte* 61, 267.

423. HARTMAN, BROWNELL, HARTMAN and MC ARTHUR. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 86, 353, in *Berichte* 48, 425.

424. HARTMAN, BROWNELL and LOCKWOOD. — Cortin as a general hormone. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 50, in *Berichte* 69, 357.

425. HARTMAN, BROWNELL and LOCKWOOD. — *Endocrinology* 1932, 16, 521, in *Berichte* 71, 282.

426. HARTMAN, BYRON, THORN and GREENE. — The vital hormone of the adrenal cortex. *An. intern. Méd.* 1931, 5, 539.

427. HARTMAN, GRIFFITH and HARTMAN. — *Amer. J. Physiol.* 1928, 86, 360, in *Berichte* 48, 426.

428. HARTMAN, LEWIS and TOBY. — The effect of repeated cortin-injections upon renal excretion in the normal organism. *Science*, 1937, II, 128.

429. HARTMAN, LEWIS and TOBY. — *Endocrinology* 1938, 22, 307, in (265).

430. HARTMAN and LOCKWOOD. — Effect of cortin on the nervous system in adrenal insufficiency. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 29, 141, in *Berichte* 66, 284.

431. HARTMAN, LOCKWOOD and BROWNELL. — Further studies on the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.* 1933, 105, 46, in *Berichte* 76, 122.

432. HARTMAN, LOCKWOOD and LOCKIE. — Lowered resistance to heat in adrenal insufficiency. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 29, 409, in *Berichte* 67, 349.

433. HARTMAN, MC ARTHUR and HARTMAN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1927, 25, 69, in *Berichte* 44, 423.

434. HARTMAN and POHLE. — Extracts containing cortin. *Endocrinology* 1936, 20, 795, in *Berichte* 99, 628.

435. HARTMAN and THORN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 29, 48 in (994).

436. HARTMAN and WINTER. — Irreversibility in adrenal insufficiency. *Endocrinology* 1933, 17, 180, in *Berichte* 74, 130.

437. HARTMAN, WINTER and BROWNELL. — Water shift in adrenal insufficiency. *Amer. J. Physiol.* 1934, 109, 50, in *Berichte* 82, 129.

438. HASTINGS and COMPERE. — Effect of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 28, 376, in *Berichte* 61, 508.

439. HAUPTFELD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 90, 1083.

440. HERBRAND. — Ein neuer Test für das Nebennierenrindenhormon und die Ascorbin-säure an diphtere-vergiften Meerschweinchen. *Endokrinol.* 1935, 16, 236, in *Berichte* 92, 209.

441. HERMANN. — Données relatives aux capsules surrénales du chien. *J. Physiol. et Pathol. gén.* 1939-40, 37, 1262.

442. HERNAND. — *Deutch. Med. Woch.*, 1936, 28, 1130.

443. HERON, HALES and INGLE. — Capacity of skeletal muscle in rats maintain work output. *Amer. J. Physiol.* 1934, 110, 357, in *Berichte* 85, 526.

444. HENER. — *Ann. Surg.* 1934, 100, 734, in (242).

445. HERRICK and TORSTVEIT. — *Endocrinology*, 1938, 22, 469, in (302).

446. HEWER. — *Brit. med. J.* 1922, 138, in *Berichte* 12, 512.

447. HODLER. — Action masculinisante d'extraits hydrosolubles de surrénales de bœuf sur le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 512.

448. HODLER. — Surrénales et masculinisation. *Arch. anatom.*, 1937, 24, 1, in *Berichte* 103, 453.

449. HOFFMANN. — Uber die gonadotrope Wirkung von Nebennierenrindenextracten. *Klin. Woch.* 1937, I, 79.

450. HOFFMANN. — Uber die Darstellungmethoden einer gonadotropen Substanz aus der Nebennierenrinde. *Endokrinol.*, 1937, 19, 145.

451. HOFFMANN. — Untersuchungen über die gonadotrope Wirkung von Nebennierenrinde extracten. *Z. geburtsh. u. Gyn.* 1937, 115, 416, in *Berichte* 105, 256.

452. HOFFMANN. — Sur l'effet de l'hormone du cortex surrénal sur l'appareil génital. *Zent. Gyn.* 1938, 49.

453. HOFFMANN. — Uber den Gehalt der Nebennierenrinde an gonadotroper Substanz bei verschiedenen Tierarten. *Endokrinol.,* 1938, 20, 225.

454. HOHLWEG. — *Zent. Gyn.,* 1939, in (570).

455. HORIE. — *J. of orient. Med.* 1928, 8, 53, in *Berichte* 45, 239.

456. HORVATH. — Response to cold following double adrenalectomy. *Endocrinology,* 1938, 23, 223, in *Berichte* 110, 446.

457. HORVATH, HITCHCOCK and HARTMAN. — *Amer. J. Physiol.,* 1938, 121, 178.

458. HOSKINS and FREEMAN. — Some effects of a glycerin extract of suprarenal cortex potent by mouth. *Endocrinology,* 1933, 29, in *Rev. franç. Endocrinol.,* 1933, 290.

459-460. HOSKINS and Mc CLURE. — *Amer. J. Physiol.,* 1912, 30, 192, et *Arch. intern. Méd.* 1912, 10, 343.

461. HOUSSAY B. A. — Adrenal cortex. *Annual Review of Biochemistry,* 1935, p. 279.

462. HOUSSAY B. A. — Associations fonctionnelles entre les glandes endocrines, in *Traité de Physiologie,* ROGER et BINET, 1939, t. 4, p. 11, Masson et Cie, éd., Paris.

463. HOUSSAY et ARTUNDO. — *C. R. Soc. Biol.,* 1929, 100, 127.

464. HOUSSAY et BIASOTTI. — in (462).

465. HOUSSAY et LEWIS. — Technique de l'extirpation de la partie médullaire des surrénales. *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 85, 1209.

466. HOUSSAY et LEWIS. — Importance comparative des parties médullaire et corticale des surrénales. *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 85, 1210.

467. HOUSSAY y LEWIS. — *Libro en honor de Ramon y Cajal,* Madrid, 1922.

468. HOUSSAY and LEWIS. — *Amer. J. Physiol.*, 1923, 64, 513, in *Berichte* 20, 472.

469. HOUSSAY und MARENZI. — Extract der Nebennierenrinde und Giftwiederstand fahigkeit nebennierenberaubter Ratten. *Rev. Soc. argent. Biol.* 1931, 7, 158, in *Berichte* 64, 361.

470. HOUSSAY et MARENZI. — L'extrait cortico-surrénal protège les rats surrénaloprives contre les toxiques. *C. R. Soc. Biol.* 1931, 107, 1199.

471. HOUSSAY, MARENZI et GERSCHMAN. — Potassium sanguin et mécanisme adrénalino-hépatique. *C. R. Soc. Biol.* 1937, 124, 383.

472. HOUSSAY et MAZZOCO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 417.

473. HOUSSAY et MAZZOCO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1252.

474. HOWARD. — Is the adrenal X zone andromimetic. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 339.

475. HOWARD. — Adrenalectomy in mice and the replacement of X zone bearing adrenals by cortical extract with special reference to adrenal gonad relationship. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 120, 36.

476. HULTGREEN und ANDERSON. — *Skand. Arch. F. Physiol.* 1899, in Sw. VINCENT (1058).

477. HUNTER and CANTOR. — The adrenal cortical hormone : a method of assay and of preparation. *Canad. med. Assoc. J.*, 1937, 37, 368, in *Berichte* 104, 425.

478. HUSZNÄCK. — *Zeit. Physiol. Ch.*, 1933, 219, 275.

479. INGLE — Adrenal insufficiency and capacity for sustained work output. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 31, 163, in *Berichte*, 80, 308.

480. INGLE. — Work capacity of the adrenalectomized rat treated with cortin. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 622, in *Berichte* 97, 288.

481. INGLE. — The effects of administering large amounts of cortin on the adrenal cortices of normal and hypophysectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 124, 369, in *Berichte* 111, 442.

482. INGLE, HALES and HASLERND. — Influence of adrenalectomy on the work capacity of rats. *Amer. J. Physiol.,* 1935, 113, 200, in *Berichte* 90, 339.

483. INGLE, HIGGINS and KENDALL. — Atrophy of the adrenal cortex in the rat produced by administration of large amounts of cortin. *Anat. Rec.,* 1938, 71, 363, in *Berichte* 109, 607.

484. INGLE and KENDALL. — Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin. *Science,* 1937, II, 245.

485. INGLE and MASON. — Subcutaneous administration of cortin compounds in solid form to the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1938, 39, 154, in *Berichte* 113, 100.

486. INGLE, NILSON and KENDALL. — *Amer. J. Physiol.,* 1937, 118, 302, in (1085).

487. INGLE, NILSON and KENDALL. — The effect of cortin on the administration of some constituents of the blood of adrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.,* 1937, 118, 302, in *Berichte* 100, 99.

488. INGRAM and WINTER. — *Amer. J. Physiol.,* 1938, 122, 143, in (265).

489. ISSEKUTZ, LASZT und VERZAR. — Zucker und Fett resorption störungen nach Nebennierenexstirpation. *Pflüger's Arch.* 1938, 240, 612, in *Berichte* 110, 580.

490. ISSEKUTZ und VERZAR. — Die Rolle des hypophysen vorderlappen und der Nebenniere bei der Fettwanderung. *Pflüger's Arch.,* 1938, 240, 624.

491. IVY and OLDBERG. — Adrenal auto-transplantation. *Amer. J. Physiol.* 1927, 81, 488, in *Berichte* 44, 273.

492. JABOULAY. — *Lyon méd.* 1897, 399.

493. JAFFÉ. — *Amer. J. Physiol.,* 1926, 78, 453, in *Berichte* 39, 263.

494. JAFFÉ. — *J. of exp. Med.* 1927, 587.

495. JAFFÉ and PLAVSKA. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1926, 23, 528, in *Berichte* 38, 860.

496. JAVILLIER, ALLAIRE et HINGLAIS. — *Bul. Sc. Pharmacol.*, 1925, 32, 641.

497. JIMENEZ-DIAZ. — Death in Addison's disease. *The Lancet*, 1936, II, 1135.

498. JOHNSON A. and JOHNSON V. — Attempted autotransplantation of the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.* 1931, 97, 392, in *Berichte* 62, 372.

499. JORES. — Endokrine Korrelationen. *Klin. Wochen.* 1937, 16, 1777.

500. JOSUÉ. — *Presse Méd.*, 1909, 123.

501. JOSUÉ et BLOCH. — *C. R. Ac. Sc.* 1907, 144, 1295.

502. JUDOVITS und VERZAR — Die Resorption verschiedener Zucker nach Exstirpation der Nebennieren. *Biochem. Z.* 1937, 292, 182, in *Berichte* 104, 71.

503. JUNET et MARTIN. — Les troubles de l'équilibre minéral de l'insuffisance surrénale. *Presse Méd.*, 1937, 1775.

504. JUNGENBLUTT and FEINER. — Vitamine C content of monkey tissues in experimental polyomyelitis. *J. of exp. Med.* 1937, 66, 479.

505. KAHANE. — Dosage microanalytique du sodium dans les milieux biologiques. *Bul. Soc. Chimie biol.*, 1928, 10, 622.

506. KAHN. — *Pflüger's Arch.* 1912, 146, 578.

507. KAIWA. — Effet de l'extirpation des deux glandes surrénales sur le métabolisme basal chez le chat. *Tohoku J. exp. méd.* 1932, 577, in *Rev. franç. Endocrinol.* 1933, 282.

508. KELLAWAY. — *J. of pharmacol. a exp. ther.* 1922, 18, 399, in *Berichte* 19, 549.

509. KELLAWAY and COWELL. — *J. of Physiol.* 1922, 57, 82.

510. KEELY, ENGLEBERT, QUIGLEY and BEEL. — Successful autotransplantation of the adrenal gland in the dog. *Arch. Surg.* 1940, 40, 1, in *Berichte* 120, 286.

511. KENDALL. — Chemical studies of the suprarenal gland. *J. of biol. Chem.* 1932, 97, IV.

512. KENDALL. — Adrenal cortical extract. *J. of Amer. med. Assoc.* 1935, 105, 1486

513. KENDALL. — A chemical and physiological investigation of the suprarenal cortex. *Cold Spring. Harb. symp. on quant. Biol.*, 1937, 5, 299, in *Berichte* 111, 441.

514. KENDALL and INGLE. — The significance of the adrenals for adaptation to mineral metabolism. *Science* 1937, II, 18.

515. KENDALL. — *Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, 1938, 13, 519, in (265).

516. KENDALL, FLOCK, BOLLMAN and MANN. — The influence of cortin and sodium chloride on carbohydrate and mineral metabolism in adrenalectomized dogs. *J. of biol. Chem.* 1938, 126, 697.

517. KENDALL, MASON, HŒHN and Mc KENZIE. — Further investigations ot the suprarenal cortex. *J. of biol. Chem.* 1937, 119, LVI.

518. KENDALL, MASON, HŒHN and Mc KENZIE. — *Proc. Staf. Meet. Mayo clin.* 1937, 12, 136, in (1085).

519. KENDALL, MASON, Mc KENZIE and MYERS. — The physiological action and the chemical nature of the active principle in the suprarenal gland essential to life. *J. of biol. Chem.* 1933, 100, 54.

520. KENDALL, MASON, Mc KENZIE and MYERS. — The chemical nature ot cortine. *J. of biol. Chem.* 1935, 109, L.

521. KENDALL, MASON, Mc KENZIE, MYERS and KŒLSCHE. — The chemical nature and physiological action of the hormone of the suprarenal cortex. *J. of biol. Chem.* 1934, 105, XLV P.

522. KENDALL, MASON, Mc KENZIE, MYERS and KŒLSCHE. — Isolation in cristalline form of the cortical hormon of the suprarenal. *Proc. Staff. Meet. Mayo clin.* 1934, 9, 245.

523. KISCH. — *Klin. Wochen.* 1924, 37, 1661.

524. KISCH. — *Biochem, Z.* 1931, 236, 380, in (852).

525. KLEINER, WEISMAN and NICHKIND. — The similarity of action of purified cortical adrenal extracts to crystallin androsterone and testostérone. *Science* 1937, II, 159.

526. KLIPPEL. — *Soc. Neurol.* Déc. 1899, in (885).

527. KOJIMA. — *Tohoku J. exp. Med.* 1929, 13, 237, in *Berichte* 52, 624.

528. KOREF, ARENAS und BRAVO. — Einfluss des Nebennierenrinden hormons auf das Chlor und Natrium des Blutes. *Rev. Inst. bacter. Chile,* 1937, 6, 59, in *Berichte* 109 99.

529. KRABBE. — *New-York med. J.,* 1921, 114, 4, in *Berichte* 10, 97.

530. KÜHL. — *Pflüger's Arch.,* 1927, 215, 277, in *Berichte* 40, 566.

531. KURIHARA. — The effect of repeated injections of phlorizin and of adrenalectomy on Vitamin C contents of rabbit organs. *Sei-i-Kwai Med. J.,* 1937, 56, 875.

532. KUTZ. — A method of assay of extracts containing the suprarenal cortical hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. a.. Med.* 1931, 29, 91, in *Berichte* 66, 282.

533. KUTZ, Mc KEOWN and SELYE. — Effect of salt treat ment on certain changes following adrenalectomy. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1934, 32, 331, in *Berichte* 85, 389.

534. La BARRE. — Les régulations hormonales du métabolisme glucidique. *Actual. Sc. et industr.* n° 563, 1937, Hermann, éd., Paris.

535. LACASSAGNE et NYKA. — La cortico-surrénale accessoire de l'épididyme, organe constant chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 118, 1406.

536. LACASSAGNE et NYKA. — La cortico-surrénale de l'époophore, organe constant chez la lapine. *C. R. Soc. Biol.* 1936, 121, 95.

537. LACASSAGNE et SAMSSONOW. — *C. R. Soc. Biol.* 1923, 89, 72.

538. La GRUTTA. — L'ormone del tessuto cortico-surrenale. *Riv. Pat. sper.* 1933, 10, 297, in *Berichte,* 75, 141.

539. La GRUTTA. — Sulle modificazioni ematologiche degli animali surrenalectomizzati. III. Attivita leucopoietica del middolo osseo. Distribuzione dei leucociti in alcuni organi e tissuti. *Riv. Pat. sper.* 1937, 7, 84.

540. LAMBRET et DRIESSENS. — Epuisement en hormone cortico-surrénale du cortex surrénal au cours du choc traumatique expérimental chez le chien. Preuves biologiques. *Mém. Ac. Chirurgie* 1941, 347.

541. LANCEREAUX. — *Union méd.* 1888, in (888).

542. LANDAU. — *Deutsch. med. Wochen.* 1913, 39, 546, in (806).

543. LANDAU und Mc NEL. — *Beit. path. Anat. u. allg. Path.* 1914, 58, 667, in (780).

544. LANDSBERG, SZPIDBAUM et OWORECKI. — L'influence des extraits cortico-surrénaux sur le métabolisme azoté intermédiaire. *C. R. Soc. Biol.* 1938, 127, 1146.

545. LANG und STUBER. — Die chemische Identifizierung des muskelowirksamen Nebennierenrindenhormons. *Biochem. Z.,* 1936, 284, 256, in *Berichte* 94, 21.

546. LANG und STUBER. — Uber die chemische Natur der die Blutlipoïd de senkenden Substanzen der Nebennierenrinde. II. Mitteilung über die Nebennierenrinde. *Biochem. Z.,* 1936, 284, 256, in *Berichte* 94, 21.

547. LANGLOIS P. — Sur les fonctions des capsules surrénales. *Thèse Sc. Paris,* 1897.

548. LAPICQUE et NATTAN-LARRIER. — *C. R. Soc. Biol.,* 1922, 86, 474.

549. LAQUER. — Hormone und innere Sekretion. 1934, Leipzig.

550. LARGET et LAMARE. — Insuffisance surrénale et maladie post-opératoire. *Presse Méd.,* 1941, 116.

551. LAROCHE-GUY. — *Rev. franç. Endocrinol.* 1923, 185.

552. LASCANO-GONZALEZ. — Les surrénales accessoires chez le rat blanc. *C. R. Soc. biol.,* 1934, 16, 451.

553. LASÈGUE. — *Arch. gén. Méd.* 1856, in (888).

554. LASZT. — Vitamine B 1 und Nebennierenrinde. *Ver. der freien Verein. schweiz. Physiol.*, 1938, 19, in (1016).

556. LASZT. — Die Resorption der Aminosäuren aus dem Darm nach Nebennierenextirpation. *Pflüger's Arch.* 1938, 240, 636, in *Berichte* 109, 406.

557. LASZT und SULLMAN. — Nachweis der Bildung von Phosphorsäure estern in der Darmscheimhaut bei der Resorption von Zuckerund Glycerin. *Biochem. Z.* 1935, 278, 401, in *Berichte* 89, 350.

558. LASZT und VERZAR. — Hemmung des Wachstums durch Iodessigsäure und antagonische Beeinflussung durch Vitamin B 2 sowie Nebennierenrinden Hormon. *Pflüger's Arch.* 1935, 236, 693, in *Berichte* 93, 433.

559. LASZT und VERZAR. — Beeinflussung der Fettwanderung durch Iodessigsäure und Nebennierenextirpation. *Biochem. Z.* 1936, 285, 356, in *Berichte* 95, 339.

560. LASZT und VERZAR. — Nebennierenrinde und Fettresorption. *Biochem. Z.* 1936, 288, 351, in *Berichte* 100, 615.

561. LASZT und VERZAR. — Die Rolle von Vitamin B 2, B 4 und B 6 bie nebennierenmangel. Versuche mit Hefeextracten. *Pflüger's Arch.* 1937, 239, 136, in *Berichte* 103, 222.

562. LASZT und VERZAR. — Die Wachstums wirkung von flavinphosphorsäure (aus Leber) auf nebennierenlose und normale Ratten. *Pflüger's Arch.* 1937, 239, 653, in *Berichte* 105, 573.

563. LASZT und VERZAR. — Die storungen des Kohlehydrat-Stoffwechsels bei Ausfall der Nebennierenrinde und ihr Zusammenhang mit dem Na-Stoffwechsel. *Biochem. Z.* 1937, 292, 159, in *Berichte* 104, 386.

565. LATTES. — *Arch. Ital. Biol.* 1915, 64, 123, in (806).

566. LATYSZEWSKI. — Tests morphologiques de la réaction du cortex surrénal à l'injection d'extraits pré-hypophysaires chez le cobaye et le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 468.

567. LAUDAT et GRANDSIRE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 683.

568. LAVES. — Die Wirkung phosphorylierter Zucker bei nebennierenlosen Tieren. *Klin. Wochen.* 1939, 3, 724.

569. LAVIETES. — *J. clin. Investig.* 1935, 14, 251, in (242).

570. LAYANI. — Glandes sexuelles. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1e éd., 1936, 10.027, p. 1.

571. LELOIR. — Surrénales et métabolisme des hydrates de carbone. *Thèse Sc. Méd. Buenos-Aires*, 1934, in *Rev. franç. Endocrinol* 1935, 146.

572. LELOIR. — Surrénales et diabète pancréatique. *C. R. Soc. biol.* 1934, 117, 459.

573. LELOIR et NOVELLI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 319.

574. LELOIR et NOVELLI. — T.tration de l'hormone cortico-surrénale par la résistance à la morphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 798.

575-576. Le LORIER, MAYER et ISIDOR. — Volumineuse tumeur pseudo-sarcomateuse développée aux dépens d'une surrénale aberrante du ligament large, in *Presse Méd.* 1933, 380 et 381.

577. LEMATTE, BOINOT et CAHANE. — *J. pharm. et chimie*, 1937, 1, 325.

578. De LÉOBARDY et LABESSE. — Du traitement de la Maladie d'Addison par la cysteïne. *Presse Méd.* 1934, 599.

579. LEREBOULLET. — Les traitements hormonaux de la maladie d'Addison. Leurs résultats. Leurs dangers. *Paris méd.* 1941, 101.

580. LEULIER. — Le potassium. Microdosage, fixation, répartition. *Bul. Soc. Chimie biol.*, 1932, 1430.

581. LEULIER et REVOL. — Recherches chimiques sur les capsules surrénales des Mammifères. Etude comparée de la zone médullaire et de la zone corticale. *Bul. Soc. Chimie biol.* 1931, 13, 211.

582. LEULIER, VELLUZ et GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium sous forme de cobaltinitrite. *Bul. Soc. Chimie biol.* 1928, 10, 891.

583. LEULIER, VELLUZ et GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium dans les milieux biologiques. *Bul. Soc. Chimie biol.,* 1928, 10, 1238.

584. LÉVY et PACU. — *C. R. Soc. Biol.,* 1931, 107, 661.

585. LEWANDOWSKY. — *Zeit. klin. Med.,* 1899, 37, in (1016).

586. LEWIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 84, 163 et 85, 685.

587. LEWIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 85, 1214.

588. LEWIS. — *C. R. Soc. Biol.,* 1923, 89, 1117.

589. LEWIS. — *Amer. J. Physiol.,* 1923, 64, 506, in *Berichte* 22, 317.

590. LIAN et MERKLEN. — Dysrégulations surrénales et hypotension artérielle. *Les Régulations hormonales.* Journées médicales de Paris, 1937, Baillère, éd.

591. LICHTWITZ. — Maladie de Simmonds et de Cushing. *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 10,023, p. 1, 1938.

592. LICHTWITZ. — Les régulations endocriniennes d'origine hypophysaire. *Encyclopédie médico - chirurgicale,* 10.022, 1938.

593. LOCKWOOD, DONALD, SWAN and HARTMAN. — A further study of the relation of the adrenal cortex to vitamine C. *Amer. J. Physiol.* 1936, 117, 553, in *Berichte* 98, 633.

594. LŒB. — Chemical changes in the blood in Addison's disease. *Science,* 1932, II, 420.

595. LŒB. — The adrenal cortex. *J. of. Amer. med. Assoc.,* 1935, 104, 2177.

596. LŒB, ATCHLEY, BENEDICT and LELAND. — Electrolytes balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. *J. of exp. Med.* 1933, 57, 775, in *Berichte* 74, 475.

597. LŒB, ATCHLEY, GUTMAN and JILLSON. — On the mechanism of sodium depletion in Addison's disease. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1933, 31, 1309, in *Berichte* 79, 158.

600. LŒB, ATCHLEY and STAHL. — The role of sodium in adrenal insufficiency. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1935, 104, 2149.

601. LŒPER, DECOURT et GARCIN. — *Presse Méd.*, 1926, 1209.

602. LŒPER, DECOURT et LESURE. — *C. R. Soc. Biol.* 1928, 98, 21.

603. LŒPER, DECOURT et OLLIVIER. — *Bul. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1926, 283.

604. LŒPER, DECOURT et TONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 332.

605. LŒPER, GARCIN et LESURE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 620.

606. LŒPER, LESURE et TONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 740.

607. LONG and LUCKENS. — Observations on a dog maintained for five weeks without adrenals or pancreas. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934, 32, 392, in *Berichte* 85, 325.

608. LONG and LUCKENS. — Observations on adrenalectomized depancreatized cats. *Science*, 1934, 79, 569.

609. LOWENTHAL. — *Klin. Wochen.*, 1920, 57, 807.

610. LUCAS. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, 77, 114, in *Berichte* 37, 641.

611. LUCIBELLI. — *Gaz. osp.*, 1901, 1221, in (1016).

612. Mc ALLISTER and THORN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 36, 736, in (1085).

613. Mc CARRISON. — *Proc. Roy. Soc.*, 1920, 91, 103, in (1016).

614. Mc CULLAGH and RYAN. — The use of desoxycorticostérone in Addison's disease. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1940, 114, 2530.

615. Mc DOUGALL und VERZAR. — Die Resorption von Wässer aus Kochsalz and Zucker lösungen. *Pflüger's Arch.* 1935, 236, 321, in *Berichte* 92, 591.

616. Mc KAY. — *J. of Pharmacol.*, 1931, 43, 51, in *Berichte* 66, 329.

617. Mc KAY, EATON and BARNES. — Ketosis following administration of adrenal cortex extract. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1936, 35, 177, in *Berichte* 99, 289.

618. Mc KAY and BARNES. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 184 et 325, in (1085).

619. Mc QUARRIC, JOHNSON and ZIEGLER. — *Endocrinology*, 1937, 21, 762 in (1085).

620. MAES. — Caractères généraux du syndrome surrénoprive de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 1344.

621. MAES. — Etude de l'asthénie surrénoprive de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 848.

622. MAGISTRIS. — Uber das Hormon der Nebennierenrinde. *Klin. Wochen.*, 1932, II, 1384.

623. MAGITRIS. — Darstellung und Nachweis des Hormons der Nebennierenrinde. *Biochem. Z.*, 1930, 248, 39, in *Berichte* 68, 738.

624. MAINZER. — Uber die Störung der Nierenfunktion bei Addison's krankheit. *Schweiz. med. Woch.*, 1937, 1, 3, in (144).

625. MALATO. — Corteccia surrenale e ricambio del cloruro di sodio. *Giorn. clin. med.*, 1936, 17, 841, in *Berichte* 97, 579.

626. MALATO. — Sulla presenze e probabile significato di lesioni gastro-intestinali in animali surrenalectomizzati ed in animali declorurati. *Arch. Sc. med.*, 1936, 62, 128, in *Berichte* 98, 287.

627. MALMÉJAC, CHEVALLIER et CHORON. — Cortico-surrénale et teneur du sang en vitamine A. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 1158.

628. MANN. — *J. of exp. Med.*, 1916, 23, 2037, in (869).

629. MARANON. — Biochemische Wirkung des Rindenhormones. *An. Acad. med. quir. espan.*, 1932, 19, 351, in *Berichte* 73, 718.

630. MARANON. — La fonction sexuelle dans l'insuffisance surrénale chronique. *Presse Méd.* 1936, 2057.

631. MARANON et COLLAZO. — Action de l'hormone corticosurrénale sur le métabolisme de la cholestérine. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1935, 13, 1.

633. MARANON et COLLAZO. — Uber die Störungen des Wasser und Mineral stoffwechsels in der Addisonschen Krankheit und deren mechanismus. *Klin. Wochen.*, 1935, II, 1107.

634. MARANON, COLLAZO und CRUZ. — Der Kreatinstoffwechsel beim Addison und Seine Erforschung durch Glykokoll und Kreatinzufuhr. *An. Med. intern.*, 1935, 4, 377, in *Berichte*, 91, 117.

635. MARANON, COLLAZO et JIMENA. — Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun. *Presse Méd.*, 1935, 505.

637. MARANON, COLLAZO, JIMENA und BARBUDO. — Die Behandlung des Addison mit Kochsalz. *An. Méd. int.*, 1935, 4, 519, in *Berichte* 91, 117.

638. MARANON, SALA und ARGÜLLES. — Die verördung symptome bei der chronischen Nebenniereninsuffisienz. *An. Méd. int.*, 1934, 3, 1019, in *Berichte* 86, 125.

639. MARCHEIX. — Contribution à l'étude de la Maladie d'Addison. *Thèse Méd. Paris*, 1937.

640. MARENZI. — Blood potassium and suprarenal glands. *Endocrinology*, 1938, 23, 330, in *Berichte*, 111, 606.

641. MARENZI. — Le potassium des tissus des rats surrénoprives. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1244.

642. MARENZI. — Bilan du potassium chez des rats surrénalectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 291.

643. MARENZI. — Tolérance des rats surrénalectomisés au potassium injecté par voie intrapéritonéale. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 292.

644. MARENZI et FUSTINONI. — Le potassium du sang et des tissus des crapauds surrénoprives. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 854.

645. MARENZI et GERSCHMAN. — Sur la diminution du potassium du plasma par l'effet de l'anesthésie à l'éther. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 475.

646. MARENZI et GERSCHMAN. — Microdosage du sodium. Variations des éléments minéraux du plasma pendant l'anesthésie à l'éther. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 1212.

647. MARENZI et GERSCHMAN. — Variations du potassium du plasma et du sang pendant l'anesthésie à l'éther. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 509.

648. MARENZI et GERSCHMAN. — Adrénaline et potassium sanguin. *C. R. Soc. Biol.* 1937, 124, 382.

649. MARGITAY-BECHT und BINDER. — Uber die Bedeutung der Störung des Salz und Wasserhaushalts bei experimenteller Nebenniereninsuffic'enz. *Arch. f. exp. Path.*, 1937, 186, 96, in *Berichte* 102, 290.

650. MARIE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 72, 221 et 1913, 74, 864.

651. MARIE et MORAX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 76, 699.

652. MARINE and BAUMANN. — *Amer. J. Physiol.*, 1927, 81, 86, in *Berichte*, 42, 336.

653. MARINE, BAUMANN and WEBSTER. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1930, 28, 327, in *Berichte* 61, 127.

654. MARINO-ZUCCO. — *Arch. Ital. Biol.*, 1888, 10, 325, in (547).

655. MARRAZZI and GAUNT. — Non effect of a high yeast diet on survival of adrenalectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1939, 41, 65, in *Berichte* 117, 101.

656. MARRIAN and BUTLER. — The Hormone. The adrenal cortex. *An. Rev. of Bioch.*, 1937, p. 303.

657. MARSHALL and DAVIS. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1916, 8, 525, in (678).

658. MARTIN. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, 180, in (1092).

659. MARTIN-MAGRON. — *Thèse agrég. Paris*, 1860, in (547).

660. MARTINOTTI. — *Arch. Ital. Biol.*, 1908, 49, 236, in (547).

661. MARVAL De. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 1087.

662. MASON, HŒHM and KENDALL. — Chemical studies of the suprarenal cortex IV. Structures of compounds C, D, E, F and G. *J. of biol. Chem.*, 1938, 124, 459.

663. MASON, HŒHM, Mc KENZIE and KENDALL. — III. Structures of compounds A, B and H. *J. of biol. Chem.*, 1937, 122, 719.

664. MASON, KENDALL and MYERS. — *Proc. Staff. Meet. Mayo clin.* 1936, 11, 351, in (656).

665. MASON, HAROLD, MYERS and KENDALL. — The chemistry of crystalline substances isolated from the suprarenal gland. *J. of biol. Chem.*, 1936, 114, 613.

666. MASON, MYERS and KENDALL. — Chemical studies of the suprarenal cortex II. The identification of a substance which possesses the qualitative action of cortin ; its conversion into a diketone closely related to androstène-dione. *J. of biol. Chem.*, 1936, 116, 267.

667. MAUHERHOFFER. — *Zeit. f. Biol.*, 1922, 74, 47, in (281).

668. MAYER, MULON and SCHAEFFER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 73, 313.

669. MAYER and SCHAEFFER. — *J. Physiol. et Pathol. gen.*, 1913, 15, 510, 534 et 573.

670. MEDVÉDÉVA. — Uber die Spezificat des hypoglykamisierenden Hormons der Nebennierenrinde-Kortikalin. *Z. med. Ciklu.*, 1932, 2, 475, in *Berichte* 72, 128.

671. MEDVÉDÉVA. — Uber die Genesis der Corticalinhypoglykämie. *Z. med. Ciklu.*, 1932, 2, 671, in *Berichte* 76, 187.

672. MEDVÉDÉVA. — Uber die Rolle der Suprarenaldrüse im Gewebeaustauch. *Z. med. Ciklu.*, 1933, 3, 385, in *Berichte* 82, 128.

673. MEDVÉDÉVA. — Le rôle de la corticaline pour la resynthèse pendant le travail musculaire et la fatigue. *J. Med. Acad. Sc. Ukraine*, 1935, V, 21, in *Rev. franç. Endocrinol.*, 1937, 15, 56.

674. MEDVÉDÉVA. — La corticaline, hormone de l'écorce surrénale. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1937, 15, 216.

675. MEDVEI. — Zur Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf die Cholesterinamie. Gleichzeitig Bericht über familiares auftreten von M. Addisoni. *Z. klin. Med.*, 1935, 128, 58, in *Berichte* 87, 385.

677. MEIO De et LEWIS. — Méthode pour le dosage biologique de l'extrait de cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.* 1932, 111, 822.

678. MIALHE. — Etude de certains composés azotés du sang au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale. *Th. Méd. Montpellier,* 1934.

679. MICHAÏL et VANCÉA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1097.

680. MIESCHER. — Die chemie der Nebennierenrindenhormone. Ihre Entwicklung in den letzen vier Jahren. *Angew. Chem.*, 1938, 551, in *Berichte* 109, 180.

681. MIESCHER, FISCHER and TSCHOPP. — Effect of desoxycorticosterone and its ether. *Nature,* 1938, 142, 435.

683. MIGLIAVACCA. — Sur la présence dans le cortex surrénal d'une hormone analogue, par son action, au prolan B. *Soc. lomb. ost. e gen.*, 1933, in *Rev. franç. Endocrinol.*, 1933, 283.

684. MIGLIAVACCA. — Sur la présence de l'hormone lutéïnisante dans l'écorce surrénale. *Arch. int. Physiol.* 1933, 36, 137, in *Berichte* 73, 740.

685. MIRSKY. — Influence of adrenalectomy on anterior pituitary ketogenesis in rats. *Science* 1938, 88, 332.

686. MŒHLIG. — *Arch. int. Med.* 1929, 44, 339, in *Berichte* 53, 386.

687. MONACO. — Innesti di capsule surrenali in rene. *Sperimentale,* 1931, 501, in *Rev. franç. Endocrinol.* 1932, 323.

688. MOON. — Shock and related capillary phenomena. *Oxford Med. Public.* éd., New-York 1936, in (1024).

689. MOON. — *Proc. Soc. exp. biol. a. Med.*, 1937, 37, 36, in (1085).

690. MOORE and PURINTON. — *Amer. J. Physiol.*, 1900, 4, 51.

691. MOSCHINI. — L'action de l'eucortone sur le phospha-

gène des grenouilles normales et surrénalectomisées. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 218.

692. MOURIQUAND. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 181, 1359.

693. MOURIQUAND et LEULIER — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, 181, 434.

694. MOURIQUAND et LEULIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 1314.

695. MOURIQUAND et LEULIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 498.

696. MOURIQUAND, LEULIER et SÉDALLIAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 500.

697. MOURIQUAND, LEULIER et SÉDALLIAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1923.

698. MOURIQUAND, LEULIER et SÉDALLIAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1924.

699. MOURIQUAND, LEULIER et SÉDALLIAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 682.

700. MOUZON. — *Presse Méd.*, 1928, 1379.

701. MULON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 81.

702. MULON et PORAK. — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, 406.

703. MUTEL et GIRARD. — Deux cas de mort suspectes par insuffisance surrénale. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1932, 370.

704. NACHMANSOHN. — in (1088 bis).

705. NAVA. — Tumeur hypernephroïde du foie. *Soc. lomb. chir.* 1933, in *Rev. franç. Endocrinol.*, 1933, 307.

706. NEUMANN. — Nebennierenrinde und Geschlechtlichkeit. *Arch. Gynäk.* 1936, 160, 481, in *Berichte* 94, 443.

707. NEUMANN. — Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Nebennierenrindenüberfunktion. *Arch. Gynäk.* 1936, 162, 158, in *Berichte* 95, 337.

708. NICE and SCHIFFER. — *Endocrinology*, 1931, 15, 205, in (994).

709. NICHOLSON and SOFFER. — *Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 1935, 56, 236, in (242).

710. NILSON. — Corticoadrenal insufficiency : metabolism

studies on potassium, sodium and chloride. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 620.

711. NILSON and INGLE. — Recovery of viable adrenal cortical tissue. *Science* 1936, 84, 424.

712. NOBÉCOURT. — Le syndrome génito-surrénal chez les enfants. *Progrès méd.*, 1934, 882.

713. NOTHNAGEL. — *Z. Klin. Med.*, 1879, 77, in (547).

714. NOTHNAGEL. — *Z. Klin. Med.*, 1885, 195, in (547).

715. NOVAK. — Die aufgabe der Nebennierenrinde in der Gravidität. *Z. Gynäk.*, 1937, 1931, in *Berichte* 103, 629.

716. OBRÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 585.

717. OBRÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 1102.

718. OEFELEIN. — *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1932, 165, 128, in (1016).

719. OHMI. — Effect of double suprarenalectomy on the blood coagulation time in cats. *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, 21, 221, in *Berichte* 76, 518.

720. OLDBERG. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 91, 275, in *Berichte* 54, 659.

721. OPPENHEIM. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, 314.

722. OPPENHEIM. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, 316.

723. OPPENHEIM. — *Thèse Méd. Paris*, 1902.

724. OPPENHEIM et LŒPER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, 318.

725. OPPENHEIM et LŒPER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 153.

726. OPPENHEIM et LŒPER. — *Arch. gen. Méd.*, 1903, 1.

727. OZAKI. — *J. of Biochem.*, 1937, 25, 133, in *Berichte* 101, 135.

728. PARHON et CAHANE. — L'influence de la surrénalectomie sur le chlore et le chlorure de sodium du tissu hépatique. *Bul. et Mém. Sect. Endocrinol.* (*Roumanie*), 1936, 323.

729. PARHON et CAHANE. — Influence du traitement thymique, de la castration et de ces facteurs associés sur

les glandes surrénales. *Bul. et Mém. Sect. Endocrinol.* (*Roumanie*) 1936, 326.

730. PARHON, CAHANE et MARZA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1029.

731. PARHON, CAHANE et MARZA. — *Bul. Sect. Sc. Acad. roum.*, 1929, 12, 22, in *Berichte* 55, 235.

732. PARHON et ENACHESCO. — Les extraits cortico-surrénaux exercent-ils une action sur la morphologie du thymus. *Bul. et Mém. Sect. Endocrinol.* (*Roumanie*), 1936, 319.

733. PARHON, MARZA et CAHANE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 1573.

734. PARHON et MILCOU. — Action de la castration préalable sur la survie des rats surrénalectomisés. *Bul. et Mém. Sect. Endocrinol.* (*Roumanie*), 1936, 320

735. PARHON, MILCOU et FELDMAN. — Action de l'insuline sur l'écorce surrénale. *Bul. et Mém. Sect. Endocrinol.* (*Roumanie*), 1936, 295.

736. PARHON, MILCOU et TOMORUG. — Etude anatomo-clinique d'un cas de syndrome de Cushing. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1937, 273.

737. PARHON et WERNER. — Action des lipides surrénaux sur la composition chimique du sang et de quelques organes. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 749.

738. PARKES. — Androgenic activity of ovarian Extracts. *Nature*, 1937, 139, 965.

739. PARKES. — Source of androgenic and œstrogenic substances of the urine. *Lancet*, 1937, II, 902.

740. PARKINS, HAYS and SWINGLE. — A study of the blood sugar of the adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 117, 13, in *Berichte* 100, 466.

741. PASQUIER. — Teneur en sodium du sang total et du sérum de quelques Mammifères. *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, 360.

742. PÉNAU. — Sécrétions internes et régulations hormonales. *Actual. Sc. et industr.*, N° 708, 1938, Hermann, éd., Paris.

743. PENDE. — *Policlinico* 1903, in (1016).

744. PENDE. — *Milano* 1909, in (1016).

745. PENDE. — *Policlinico,* 1910, 793.

746. PERLA et MARMORSTON. — *Arch. Path.,* 1933, 16, 379, in (994).

747. PERLA and MARMORSTON. — Injections of cortin on resistance of suprarenalectomized rats. Biological assay of extracts of suprarenal cortex. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1931, 28, 475, in *Berichte* 62, 158.

748-749. PERLA and MARMORSTON-GOTTESMAN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1931, 28, 648 et 1024.

750. PETERS. — Body Water, 1935, in (242).

751. PETTIT. — Recherches sur les capsules surrénales. *Th. Sciences Paris,* 1896.

752. PFEIFFER and ARNOVE. — Glycerol toxicity and hemoglobinurie in relation to Vitamine C. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1937, 37, 467.

753. PFIFFNER and SWINGLE. — Studies on the adrenal cortex. III The survival of cats prostate from adrenal insufficiency with an aqueous extract of the cortex. *Amer. J. Physiol.,* 1931, 96, 180, in *Berichte* 61, 269.

754. PFIFFNER and SWINGLE. — The preparation of adrenal cortical hormone. *Endocrinology* 1931, 15, 335, in *Berichte* 64, 753.

755. PFIFFNER, SWINGLE and VARS. — The cortical hormone requirement of the adrenalectomized dog, with special reference to a method of assay. *J. of biol. Chem.,* 1934, 104, 701.

756. PFIFFNER and VARS. — Extraction studies on the adrenal cortical hormone. III Distribution studies. *J. of biol. Chem.,* 1934, 106, 645.

757. PFIFFNER, VARS, BOTT and SWINGLE. — A quantitative study of adrenal cortical hormone extraction. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1932, 29, 998, in *Berichte* 68, 738.

758. PFIFFNER, VARS, BOTT and SWINGLE. — Further purification of the adrenal cortical hormone. *Proc. Soc.*

exp. Biol. a. Med., 1932, 29, 1267, in *Berichte* 69, 742.

759. PFIFFNER, VARS, BOTT and SWINGLE. — Further studies of the adrenal cortical hormone. *J. of biol. Chem.*, 1932, 97, 56.

760. PFIFFNER, VARS, BOTT and SWINGLE. — The cortical hormone requirement of the adrenalectomized dog. *J. of. biol. Chem.*, 1933, 100, 78.

761. PFIFFNER, VARS and TAYLOR. — Extraction studies on the adrenal cortical hormone. I Methods of preparation. *J. of biol. Chem.* 1934, 106, 625.

762. PFIFFNER, WINTERSTEINER and VARS. — Chemical studies on the adrenal cortex. I Fractionation studies on hormone concentrates. *J. of biol. Chem.*, 1935, 111, 585.

763. PHILIPEAUX. — *C. R. Ac. Sc.*, 1856, 43, 904.

764. PHILIPEAUX. — *C. R. Ac. Sc.*, 1856, 43, 1155.

765. PHILIPEAUX. — *C. R. Ac. Sc.*, 1857, 44, 396.

766. PICO-ESTRADA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1031.

767. PICO-ESTRADA. — L'insuffisance surrénale chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 1378.

768. PICO-ESTRADA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 1506.

770. PIJOAN and OBERG. — Maintenance of life in adrenalectomized animals with flavin phosphate. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 36, 187.

771. PLICHET. — Le traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de désoxycorticostérone. *Presse Méd.*, 1941, 118.

772. POMPEN, LAQUEUR und LUCHS. — Uber den Einfluss von Cortin auf Hunde nach doppelseitiger Epinephrectomie. *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1932, 2, 107, in *Berichte* 70, 360.

773. PORAK. — *Rev. franç. Endocrinol.*, 1925, 3, 102.

774. PORAK et QUINQUAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, 368.

775. PORGES. — *Klin. Wochen.*, 1908, 2817, in (1016).

776. POTTENGER and SIMONSEN. — A male sex-stimulating and female sex-repressing fraction from the adrenal gland. *Endocrinology* 1938, 22, 197, et 1939, 187, in (50).

777. POUMAILLOUX. — A-t-on isolé une hormone cortico-surrénale. *Paris méd.*, 1932, 83.

778. QUESADA, PACHECO et SOLER. — *Trabajos del Labor. Fisiol. Buenos-Aires*, 1910, III, 143, in (587).

779. QUICK. — Hypertrophy of the surrenals in Scurvy. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 30, 753.

780. RANDLES and KNUDSON. — *J. of. biol. Chem.*, 1928, 76, 89.

781. RATHERY. — Les troubles humoraux dans la maladie d'Addison. *Paris méd.*, 1935, II, 437.

782. RATSIMAMANGA. — Variations de la teneur en acide ascorbique dans la surrénale au cours du travail. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 863.

783. RATSIMAMANGA. — Recherches sur le rôle de l'acide ascorbique, en particulier au cours du travail. *Th. Sc. Paris* 1940.

784. RAUSCHER. — Die Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf die Arbeit des Herzens. *Z. exp. med.* 1936, 98, 1, in *Berichte* 94, 103.

785. REGAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1899, 51, 469.

786. RÉGNIER et SIMONNET. — Sur le pouvoir hyperglycémiant de certains extraits de la substance corticale de la glande surrénale. *Bul. Soc. Chimie biol.*, 1932, 14, 614.

787. REICHSTEIN. — Uber Cortin, das Hormon der Nebennierenrinde. *Helv. chim. Acta*, 1936, 19, 29, in *Berichte* 93, 591.

788. REICHSTEIN. — *Helv. chim. Acta*, 1936, 19, 223, in (656).

789. REICHSTEIN. — Uber die Bestandteile der Nebennierenrinde. *Helv. chim. Acta*, 1936, 19, 402, in *Berichte* 96, 341.

790. REICHSTEIN. — V. Chemischer Nachweis des Andros-

tan-skeletes. *Helv. chim. Acta,* 1936, 19, 979, in *Berichte* 98, 31.

791. REICHSTEIN. — VI. Trennungsmethoden sowie Isolierung der Substanzen F, H und J. *Helv. chim. Acta,* 1936, 19, 1107, in *Berichte* 98, 534.

792. REICHSTEIN. — X. Zur Kenntnis des Cortico-sterons. *Helv. chim. Acta,* 1937, 20, 953, in *Berichte* 104, 342.

793. REICHSTEIN. — XI. Zur Konstitution der C_{21} O_5 gruppe. *Helv. chim. Acta,* 1937, 20, 978, in *Berichte* 104, 342.

794. REICHSTEIN. — XXI. Die Konstitution der Substanzen R und S. *Helv. chim. Acta,* 1938, 21, 1490, in (302).

795. REICHSTEIN. — Synthetic chemistry and Medicine. *The Lancet,* 1938, II, 592.

796. REICHSTEIN. — Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung. 1938, RUZICKA und STEPP, 1938, Leipzig Akad. Verl. éd., p. 334.

797. REICHSTEIN und EUW. — XX. Isolierung der Substanzen Q (Desoxy-Corticosteron) und R sowie weiteren Stoffe. *Helv. chim. Acta* 1938, 21, 1197, in *Berichte* 113, 358.

798. REICHSTEIN und GOLDSCHMIDT. — III. Der schwefelhaltige Körper. *Helv. chim. Acta,* 1936, 19, 401, in *Berichte* 96, 341.

799. REICHSTEIN, VERZAR und LASZT. — Activity of Corticosteron in the Glucose test in Rats. *Nature* 1937, 139, 331.

800. REID. — Survival after adrenalectomy in rabbits. *J. of Physiol.* 1933, 77, 37, in *Berichte* 73, 535.

801. REISS. — *Endokrinol.,* 1930, 6, 321.

802. REIES. — *Endokrinol.,* 1930, 7, 1.

803. REISS, BALINT und ARONSON. — Das Zustande Kommen der kompensatorischen Hypertrophie der Nebennieren und Beitrage zur Standardisierung des Nebennierenrindenhormon an Ratten. *Endokrinol.,* 1936, 18, 26.

804. REISS, EPSTEIN und GOTHE. — Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinde und Fettstoffwechsel. *Z. exp. Med.* 1937, 101, 69, in (742).

805. REISS und HERZOG. — Interrenalkorper und Nebennierenrinde. *Endokrinol.*, 1932, 10, 401.

806. REVOL. — Contribution à l'étude biochimique des glandes surrénales de quelques mammifères. *Th. Dr Sc. Lyon*, 1931.

807. RICHTER. — The spontaneous activity of adrenalectomized rats treated with replacement and other therapy. *Endocrinology*, 1936, 20, 657, in *Berichte* 98, 286.

808. RICHTER. — Increased salt appetite in adrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 115, 155, in *Berichte* 94, 444.

809. RICHTER and ECKERT. — Mineral metabolism of adrenalectomized rats studied by the appetite method. *Endocrinology*, 1938, 22, 214, in (742).

810. RIDDLE, DOTTI and SMITH. — Blood sugar and basal metabolism in pigeons following administration of prolactin and cortin. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 389, in (150).

811. RIDDLE and TADACHIKA. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1923, 20, 456, in *Berichte* 22, 180.

812. RIGLER. — Surrénales, échanges hydriques et salins, in *Médecine et Chimie*, III, 1937, 222, éd. Bayer.

813. RIGLER. — « Water intoxication » und Wasserdiurese bei Nebennieren-insuffizienz, die Bedeutung der Nebenniere fur die Osmoregulation. *Klin. Wochen*, 1935, 1, 227.

814. RIML. — Der heutige Stand des Nebennierenrindenproblems. *Med. Klin.* 1938, 12, 385, in *Endokrinol.*, 1939, 22, 187.

815. RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie, 1932, 41, Masson, éd., Paris.

816. RIVOIRE. — Le traitement de la maladie d'Addison. *Presse Méd.*, 1939, 21.

817. RIVOIRE. — L'hormone cortico-surrénale. *Presse Méd.*, 1932, 63.

818. RIVOIRE. — Le traitement de la maladie d'Addison. *Presse Méd.*, 1935, 1122.

819. ROBBINS et PRATT. — Anesthésie à l'éther : modifications du taux du potassium du sérum pendant et après l'anesthésie. *J. Pharm. exp. Thér.*, 1936, 56, 205.

820. ROCH, MARTIN et JUNET. — Le traitement hormonal de la maladie d'Addison. *Les Régulations hormonales.* Journées Méd. de Paris, 1937, 542.

821. ROGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 52.

822. ROGOFF. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1925, 25, 155, in *Berichte* 32, 154.

823. ROGOFF. — *Endokrinol.*, 1929, 5, 256.

824. ROGOFF. — Experimental production of chronic and subacute adrenal insufficiency in dogs and cats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1932, 29, 1240, in *Berichte* 70, 357.

825. ROGOFF. — Experimental chronic adrenal insufficiency in animals. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 105, 84, in *Berichte* 75, 697.

826. ROGOFF. — The adrenal cortical hormone. Experiments with a commercial adrenal extract (Eschatin). *J. of Amer. med. Assoc.*, 1934, 103, 1764.

827. ROGOFF and DE NECKER. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1925, 26, 243, in *Berichte* 34, 589.

828. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, 78, 683, in *Berichte*, 39, 414.

829. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, 78, 711, in *Berichte*, 39, 415.

830. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1927, 79, 508, in *Berichte* 40, 566.

831. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 84, 649, in *Berichte* 46, 248.

832. ROGOFF and STEWART. — *Amer J. Physiol.*, 1928, 84, 660, in *Berichte*, 46, 248.

833. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 85, 404, in *Berichte* 47, 470.

834. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 86, 20, in *Berichte* 47, 621.

835. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 86, 25, in *Berichte* 47, 621.

836. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 88, 162, in *Berichte* 50, 805.

837. ROGOFF and STEWART. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 90, 497, in *Berichte* 53, 561.

838. ROKHLINA. — Contribution à l'étude de la corrélation des glandes endocrines. I. Interaction entre la thyroïde et la cortico-surrénale. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1937, 368.

839. ROSE. — The effect of cortin and desoxycorticosterone acetate on the ability of the adrenalectomized rat to inactivate histamine. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 127, 780, in *Berichte* 120, 287.

840. ROTHSCHILD. — *Beit. path. Anat. u. allg. path.*, 1915, 60, 39, in (806).

841. ROUX et TAILLANDIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 1206.

842. ROWNTREE. — L'augmentation du temps de survie dans la maladie d'Addison. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1940, 114, 2526.

843. ROWNTREE. — *J. of Amer. med. Assoc.*, 1935, 104, 327.

844. ROWNTREE and BALL. — Les affections des surrénales. *Endocrinology* 1934, 27, 3, in *Presse Méd.*, 1934, 1, 21.

845. ROWNTREE and GREENE. — *Science*, 1930, 72, 482.

846. ROWNTREE, GREENE, SWINGLE and PFIFFNER. — Addison disease. Experiences in Treatment with various suprarenal preparations. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1931, 96, 231.

847. RUBIN and KRICK. — Effect of adrenalectomy on salt metabolism in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 31, 228, in *Berichte* 79, 158.

848. RUBIN and KRICK. — The salt and water metabolism of adrenal insufficiency and partial starvation in rats. *J. clin. Invest.*, 1936, 15, 685, in *Berichte* 98, 584.

849. RUSSEL. — The relationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex in the metabolism of carbohydrate. *Amer. J. Physiol.*, 1940, 128, 552, in *Berichte* 120, 448.

850. SAINTON. — Les syndromes cortico-surrénaux. *La Médecine internationale illustrée* 1934, 4.

851. SANDBERG, PERLA and HOLLY. — The metabolism of water, chloride, potassium, sodium, calcium and phosphor in suprarenalectomized rats. *Endocrinology*, 1937, 21, 352, in (48 b.).

852. SANTA. — Valeur endocrine des corps interrénaux des Sélaciens. Présence de l'hormone corticale, type corticostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, 417.

853. SANTA et VEIL. — Action de la cortine sur la cellule pigmentaire. Possibilité d'utilisation de cette réaction. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 1172.

855. SAPHIR and PARKES. — *J. of Amer. med. Assoc.*, 1937, 107, 1286.

856. SARTIRANA. — *Central. f. Bakteriol.*, 1904, 36, in (1016).

857. SATAKE and KOJIMA. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 90, 505, in *Berichte* 53, 563.

858. SATAKE, KOJIMA and SHOSABURO NASU. — Notes on the double suprarenalectomized dogs. *Jap. J. med. Sc.*, 1931, 2, 91, in *Berichte* 68, 335.

859. SCHACHTER and BEBEE. — Assay of cortico-adrenal extract. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1939, 40, 541, in *Endokrinol.* 1940, 189.

860. SCHAFER E. Sh. — Les glandes à sécrétion interne, traduit et annoté par Guy LAROCHE et RICHARD, Doin, Paris, 1932.

861. SCHÄFER W. — Reststickstoff und chlorïde im Blut nebennierenloser Hunde. *Z. exp. Med.*, 1935, 96, 618, in *Berichte* 90, 124.

862. SCHIŒDT et SCHULTZER. — Hémorragies dans la muqueuse gastrique chez de jeunes rats à régime normal réduit. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 118, 266.

863. SCHMITZ und KÜHNAU. — Uber die Wirksubstanzen der

Nebennierenrinde. *Verh.* 14 *intern. Kongr. Physiol.*, 1932, 229, in *Berichte* 72, 127.

864. SCHMITZ und KÜHNAU. — Uber die innere Sekretion der Nebennierenrinde. *Bioch. Zeit.*, 1933, 259, 301, in (283).

865. SCHMITZ und MILBRADT. — *Z. exp. Med.*, 1929, 68, 393, in *Berichte* 54, 100.

866. SCHULTZE. — Nebennierenrinde und Lactation. *Arch. Gynäk.*, 1938, 166, 213, in *Berichte* 110, 135.

867. SCHULTZER. — Importance de la technique opératoire pour le résultat de la surrénalectomie bilatérale chez les jeunes rats. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 261.

868. SCHULTZER. — Influence des extra ts de cortex surrénal sur les jeunes rats opérés par surrénalectomie bilatérale et durée de survie de ces animaux après la cessation du traitement hormonal. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 264.

869. SCHULTZER. — Hemorragies dans la muqueuse de l'estomac chez de jeunes rats surrénalectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 269.

870. SCHULTZER. — De l'influence de petites quantités de sel sur la durée de vie de jeunes rats décapsulés des deux côtés. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 976.

871. SCHULTZER. — Standardisation biologique de l'hormone de l'écorce de capsule surrénale par la méthode de survie chez les jeunes rats. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 978.

872. SCHWARZ. — *Pflüger's Arch.*, 1910, 134, 259, in (586).

873. SCOTT. — *J. of exp. Med.*, 1923, 38, 543, in *Berichte* 24, 248.

874. SCOTT. — *J. of exp. Med.*, 1924, 39, 457, in *Berichte* 26, 313.

875. SCOTT and BRADFORT. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 428, in (817).

876. SCOTT and HARTMAN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1930, 28, 649.

877. SELYE. — A syndrome produced by diverse Noctuous Agents. *Nature* 1936, 138, 32.

878. SELYE. — The significance of the adrenals for adaptation. *Sciencë* 1937, 85, 247.

879. SELYE. — *Endocrinology* 1937, 21, 169.

880. SERGENT Em. — *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 22 Avril 1904.

881. SERGENT Em. — *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 20 Fév. 1914.

882. SERGENT Em. — *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 2 Juil. 1914.

883. SERGENT Em. — *J. Méd. et Chir. prat.,* 25 Nov. 1911.

884. SERGENT Em. — *J. Méd. et Chir. prat.,* 10 Juin 1913.

885. SERGENT Em. — Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale (1898-1920), 1920, 2e éd., Maloine, Paris.

886. SERGENT Em. — *Presse Méd.* 1923, 429.

887. SERGENT Em. et BERNARD L. — Sur un syndrome clinique non addisonien, à évolution aiguë, lié à l'insuffisance capsulaire. *Arch. gén. Méd.,* Juil. 1899.

888. SERGENT Em. et BERNARD L. — L'Insuffisance surrénale. *Encyclopédie Léauté,* Masson, éd., 1902.

889. SERGENT Em. et KOURILSKY. — *Le Journ. méd. français,* 1925, 224.

890. SERGENT Em. et LIAN. — *Presse Méd.,* 11 Déc. 1912.

891. SÉZARY A. — *Rev. de Méd.,* 1923, 246.

892. SÉZARY A. — *Le Journ. Méd. français,* 1925, 232.

893. SÉZARY et LENEGRE. — Glandes surrénales, in *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 1re éd., 1936.

894. SÉZARY A. — *Thèse Méd. Paris* 1909.

895. SGROSSO. — Effets éloignés de l'énervation de la glande surrénale sur la sécrétion de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.,* 1935, 120, 270.

896. SHOHL and BENNETT. — *J. of biol. Chem.,* 1927, 74, IV.

897. SHUMACKER and FIROR. — The Interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophyse. *Endocrinology,* 1934, 676, in *Rev. franç. Endocrinol.,* 1935, 148.

898. SIEHRS and MILLER. — Disappearance of vitamine C from adrenals of guinea pigs having scurvy. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 1933, 30, 696, in (1016).

899. SILVESTRI e TOSSATI. — *Soc. med. chir., Modena,* 1908, in (1016).

900. SILVESTRONI. — *Sperimentale* 1936, 201, in *Rev. franç. Endocrinol.,* 1937, 517.

901. SILVETTE. — Renal function and water balance in adrenal insuffciency and after cortical extract treatment. *Amer. J. Physiol.* 1933, 105, 88, in *Berichte 77,* 130.

902. SILVETTE. — Chloride, carbohydrate and water metabolism in adrenal insufficiency and other conditions. *Amer. J. Physiol.,* 1934, 108, 535, in *Berichte* 81, 300.

903. SILVETTE. — Effect of adrenalectomy on chloride and water balance. *Amer. J. Physiol.,* 1934, 109, 97, in *Berichte* 82, 129.

904. SILVETTE and BRITTON. — Sodium, chloride and protein changes induced by adrenalectomy and glucose administration. *Amer. J. Physiol.,* 1935, 111, 305, in *Berichte* 87, 385.

905. SILVETTE and BRITTON. — Carbohydrate and electrolyte changes in the opossum and marmot following adrenalectomy. *Amer. J. Physiol.,* 1936, 115, 618, in *Berichte* 99, 629.

906. SILVETTE and BRITTON. — Renal function in the opossum and the mechanism of cortico-adrenal and post-pituitary action. *Amer. J. Physiol.,* 1938, 123, 630, in *Berichte* 112, 90.

907. SILVETTE and BRITTON. — A theory of cortico-adrenal and post-pituitary influence on the kidney. *Science* 1938, II, 150.

908. SILVETTE, BRITTON and KLINE. — *Amer. J. Physiol.* 1938, 122, 446, in (265).

909. SIMMONDS. — *Centr. f. allg. Path. u. path. anat.,* 1902, 13.

910. SIMONNET. — Quelques remarques au sujet de l'action

pharmacodynamique des extraits surrénaux. *Paris méd.*, 1932, II, 32.

911. SIMMONS and WHITEHEAD. — The technic of suprarenalectomy in the guinea-p'g and survival period and cause of death after bilateral adrenalectomy. *J. of Physiol.*, 1936, 88, 235, in *Berichte* 98, 456.

912. SIMPSON LEVY. — The effect of extract of the suprarenal cortex in Addison's disease. *J. of Physiol.*, 1931, 72, 4 P, in *Berichte*, 63, 156.

913. SIMPSON LÉVY. — *Proc. Soç. exp. Biol. a. Med.*, 1933, 34, 383, in (656).

914. SIMPSON LÉVY. — The use of synthetic desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. *The Lancet*, 1938, 537.

915. SIMPSON LÉVY. — Treatment of Addison's disease. *The Lancet*, 1938, 235, 1414.

916. SIMPSON, KOHN-SPEYER and KORENCHEWSKY. — The adrenal cortex and sex. The influence of cortical extract on normal and castred rats. *The Lancet*, 1933, II, 1194.

917. SIWE. — Die kochsalztherapie bie morbus Addisoni. *Klin. Wochen.* 1935, 14, 1359.

918. SMITH. — Kidney, in *An. Rev. of Physiol.*, 1939, 503.

919. STAHL, KUHLMAN et URBAIN. — Les troubles de la sécrétion uréïque au cours de l'insuffisance surrénalienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 1283.

920. STAHL, KUHLMAN et URBAIN. — A propos du mécanisme de l'insuffisance rénale au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 1286.

921. STEFL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 985.

922. STEFL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 106, 406.

923. STEFL. — Beitrag zur Kenntnis der Nebennierenfunktion. *Spisy lék. Fak. Masaryk. Univ. Brno*, 1932, 11, 167, in *Berichte* 70, 742.

924. STEIGER und REICHSTEIN. — Uber Bestandteile der Ne-

bennieren-Rinde IX. Die funktion des letzten Saüerstoffatoms. *Helv. chim. Acta,* 1937, 20, 817, in *Berichte,* 103, 365.

925. STEIGER und REICHSTEIN. — XII. Desoxy-cortico-steron (21-oxy-progesteron) aus Δ 5-3-oxy-ätiocholensaüre. *Helv. chim. Acta,* 1937, 20, 1164, in *Berichte* 104, 343.

926. STEIGER and REICHSTEIN. — Partial synthesis of a crystallized compound with the biological activity of the adrenal-cortical hormone. *Nature,* 1937, 139, 925.

927. STEIGER und REICHSTEIN. — XV. Uberführung von Cortico-steron in Allo-pregnan. *Helv. chim. Acta,* 1938, 21, 161, in *Berichte* 109, 178.

928. STEIGER und REICHSTEIN. — XVI. Synthese des Δ 4 Pregnen-diol-20, 21-one-3. *Helv. chim. Acta,* 1938, 21, 171, in *Berichte* 109, 179.

929. STEIGER and REICHSTEIN. — Chemical structure of corticosterone. *Nature,* 1938, 1, 202.

930. STEWART. — *Endocrinology,* 1921, 5, 283, (1016).

931. STEWART. — *Arch. int. Med.,* 1929, 43, 733, in *Berichte* 52, 296.

932. STEWART and ROGOFF. — *Amer. J. Physiol.,* 1917, 68, 397, in (465).

933. STEWART and ROGOFF. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1925, 22, 394, in *Berichte* 33, 890.

934. STEWART and ROGOFF. — *Amer. J. Physiol.,* 1928, 84, 639, in *Berichte* 46, 248.

935. STEWART and ROGOFF. — *Amer. J. Physiol.,* 1928, 84, 660, in (816).

936. STEWART and ROGOFF. — *Amer. J. Physiol.,* 1929, 91, 254, in *Berichte* 55, 789.

937. STILLING. — *Rev. de Méd.,* 1888, 9, 459, in (1016).

938. STILLING. — *Rev. de Méd.,* 1888, 10, in (1016).

939. STREHL und WEISS. — Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. *Pflüger's Arch.,* 1901, 96, 107, in (1016).

940. STUBER und LANG. — Experimentelle Untersuchungen

zur Funktion der Nebennierenrinde. *Verh. deutsch. Ges. inn. Med.*, 1931, 417, in *Berichte* 63, 507.

941. SUGIMOTO. — *Fol. endocrin. Jap.* 8 *H. l. dtsch. Zusam.*, 1932, 2, in *Berichte* 69, 355.

942. SUGIMOTO. — *Fol. endocrin. Jap.* 1932, 11, in *Rev. franç. Endocrinol.* 1933, 285.

943. SUNDBERG. — *Svenska läk.* 1925, 51, 61, in *Berichte*, 32, 292.

944. SVIRBELY. — *Biochem. J.*, 1923, 27, 960.

945. SVIRBELY. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 416.

946. SVIRBELY. — Vitamine C studies in the rat. The effect of selenium dioxyde, sodium selenate and tellurate. *Biochem. J.*, 1938, 32, 467.

947. SVIRBELY and KENDALL. — Vitamine C and the adrenal cortical hormone. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 187, in *Berichte* 95, 336.

948. SVIRBELY and SZENT-GYÖRGYI. — The chemical nature of vitamine C. *Biochem. J.*, 1933, 27, 279, in (1016).

949. SWINGLE. — Blood changes following bilateral epinephrectomy in cats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1926, 24, 208, in *Berichte*, 41, 562.

950. SWINGLE. — Studies on the function significance of the suprarenal cortex. I. Blood changes following bilateral epinephrectomy. *Amer. J. Physiol.*, 1927, 79, 666, in *Berichte* 41, 102.

951. SWINGLE. — II. The Acid-base equilibrium of epinephrectomized cats. *Amer. J. Physiol.*, 1927, 79, 679, in *Berichte* 41, 102.

952. SWINGLE. — Experimental studies on the function of the adrenal cortex. *Cold. Spring. Harb. Symp. on quant. Biol.*, 1937, 5, 327, in *Berichte* 111, 270.

953. SWINGLE. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 684, in (1085).

954. SWINGLE and EISENMANN. — The acid-base equilibrium of epinephrectomized cats. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1926, 24, 212 in *Berichte*, 40, 403.

955. SWINGLE, PARKINS and TAYLOR. — Experiments on in-

tact and adrenalectomized dogs subjected to sodium and depletion by intraperitoneal injections of glucose. *Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 430, in *Berichte* 99, 630.

956. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and HAYS. — Relation of serum sodium and chlorid levels to alteration of body water in the intact and adrenalectomized dog, and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid distribution. *Amer. J. Physiol.* 1936, 116, 438, in *Berichte* 99, 631.

957. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and HAYS. — A study of water intoxication in the intact and adrenalectomized dog and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid and electrolyte distribution. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 557, in *Berichte* 103, 50.

958. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and HAYS. — The influence of adrenal cortical hormone upon electrolyte and fluid distribution in adrenalectomized dogs maintained on a sodium and chlorid free diet. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 684, in *Berichte* 103, 272.

959. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and HAYS. — A study of the circulatory failure of adrenal insufficiency and analogous shock-like conditions. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 123, 659, in *Berichte* 110, 612.

960. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and HAYS. — A study of the circulatory failure and shock following trauma to the healthy, vigorous adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 124, 22, in *Berichte* 110, 612.

961. SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and MORREEL. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1936, 34, 94, in (656).

962. SWINGLE and PFIFFNER. — *Anat. Record*, 1929, 225. in (275).

963. SWINGLE and PFIFFNER. — An aqueous extract of the suprarenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomiz cats. *Science* 1930, 1, 321.

964. SWINGLE and PFIFFNER. — An aqueous extract of the suprarenal cortex which preserves the life of adre-

nalectomized cats. *Anat. Record.*, 1930, 45, 244, in *Berichte* 59, 290.

965. SWINGLE and PFIFFNER. — Studies on the adrenal cortex. I. The effect of a lipid fraction upon the life-span of adrenalectomized cats. *Amer. J. Physiol.* 1931, 96, 153, in *Berichte* 61, 268.

966. SWINGLE and PFIFFNER. — II. An aqueous extract of the adrenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomized cats. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 96, 164, in *Berichte* 61, 268.

967. SWINGLE and PFIFFNER. — III. The revival of cats prostate from adrenal insufficiency with an aqueous extract of the cortex. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 96, 180, in *Berichte* 61, 269.

968. SWINGLE and PFIFFNER. — On the cortical hormone of the adrenal gland. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 97, 566, in *Berichte* 64, 151.

969. SWINGLE and PFIFFNER. — IV. Further observations on the preparation and chemical properties of the cortical hormone. *Amer. J. Physiol.*, 1931, 98, 144, in *Berichte* 64, 151.

970. SWINGLE and PFIFFNER. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, 107, 259, in (461).

971. SWINGLE and PFIFFNER. — A study of the blood volume of adrenalectomized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1934, 109, 488, in *Berichte* 83, 163.

972. SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT and PARKINS. — Studies on the function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 105, 93, in *Berichte* 75, 697.

973. SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT and PARKINS. — The function of the adrenal cortical hormone and cause of death from adrenal insufficiency. *Science*, 1933, 77, 58.

974. SWINGLE, PFIFFNER, VARS and PARKINS. — The effect of sodium chlorid administration upon adrenalecto-

mized dogs not receiving extract. *Amer. J. Physiol.*, 1934, 108, 159, in *Berichte* 80, 308.

975. SWINGLE, PFIFFNER and WEBSTER. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1930, 28, 728.

976. SWINGLE and WENNER. — *Physiologic. Zoöl.*, 1928, 1, 37, in *Berichte* 45, 666.

977. SZENT-GYÖRGYI. — *Bioch. Zeit.*, 1927, 181, 433, in *Berichte* 40, 810.

978. SZENT-GYÖRGYI. — *Magyar orv. Arch.*, 1927, 28, 138, in *Berichte* 42, 52.

979. SZENT-GYÖRGYI. — *Biochem. J.*, 1928, 22, 1387, in (1016).

980. SZENT-GYÖRGYI. — *Science*, 1928, 72, 125.

981. SZENT-GYÖRGYI. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 90, 356, in *Berichte* 53, 560.

982. SZYMONOWICZ. — *Anz. d. Krak. Akad.*, 1895, in (1016).

983. SZYMONOWICZ. — *Pflüger's Arch.*, 1896, 64, 97, in (1016).

984. THADDEA. — Nebennierenrinde und Kohlehydratstoffwechsel. Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Bedeutung der Nebennierenrinde zum Gesamtkohlehydratstoffwechsel. *Z. exp. Med.*, 1935, 95, 600, in *Berichte* 86, 419.

985. THADDEA. — Uber Störungen im Gesamtkohlehydratstoffwechsel beim Morbus Addison und ihre Beeinflussung durch das Nebennierenrindenhormone. *Klin. Wochen.*, 1935, 1, 295.

986. THADDEA. — Uber den Cholesterinstoffwechsel bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz. *Berichte* 96, 645.

987. THADDEA. — Die Nebennierenrinde-Beitrage zur experimentellen und klinischen Pathologie. Leipzig 199, in *Berichte* 96, 431.

988. THADDEA. — Kreislauf bei Störungen der Nebennierenrindenfunktion. *Verh. dtsch. Ges. Kreislauf.*, 1937, 160, in *Berichte* 105, 258.

989. THADDEA und FASSHAUER. — Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. *Naunyn Schmiedebergs Arch.*, 1936, 182, 477, in *Berichte* 97, 284.

990. THADDEA und KÜHN. — Nebennierenrinde und Ketonkörperstoffwechsel. *Klin. Wochen.*, 1937, II, 1499.

991. THADDEA. — *Z. exp. Med.* 1935, 95, 600, in (242).

992. THELEN. — Der Gehalt von Plasma, Serum und Erythrocyten an Calcium, Kalium und Natrium. *Z. f. Physiol. Chem.*, 1938, 250, 221.

993. THOMSON and COLLIP. — The hormones. Suprarenal cortex. *An. Rev. of Biochem.*, 1932, p. 412.

994. THOMSON and COLLIP. — The hormones. Adrenal cortex. *An. Rev. of Biochem.*, 1934, p. 237.

995. THORN. — Effect of adrenal cortical hormone on renal excretion of electrolytes in normal subjects. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 36, 361, in *Berichte* 102, 290.

996. THORN. — Traitement de la maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée de boulettes d'hormone cortico-surrénale cristallisée (Acétate de désoxycorticostérone synthétique). *Bul. John's Hopkins Hosp.*, Mai 1939, in *Presse Méd.* 1939, Nov.

997. THORN and EISENBERG. — *Endocrinology* 1939, 25, 39, in (1024).

998. THORN and ENGEL. — *J. exp. Med.* 1938, 68, 299, in (265).

999. THORN, ENGEL and EISENBERG. — The effect of corticosterone and related compounds on the renal excretion of electrolytes. *J. exp. Med.*, 1938, 68, 161, in *Berichte* 110, 168.

1000. THORN and FIROR. — La thérapeutique par l'acétate de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. Considérations cliniques. *J. of Amer. med. Assoc.*, 1940, 114, 2517.

1001. THORN, GARBUTT, HITCHCOCK and HARTMAN. — Effect of cortin upon renal excretion and balance of electrolytes in the human being. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1936, 35, 247, in *Berichte* 100, 615.

1002. THORN, GARBUTT, HITCHCOCK and HARTMAN. — The effect of cortin on the sodium, potassium, chloride,

inorganic phosphorous and total nitrogen balance in normal subjects and in patients with Addison's disease. *Endocrinology* 1937, 21, 202, in *Berichte* 101, 135.

1003. THORN, GARBUTT, HITCHCOCK and HARTMAN. — The effect of cortin upon the renal excretion. *Endocrinology* 1937, 21, 213, in (1085).

1004. THORN and HARROP. — The « sodium retaining effect » of the sex hormones. *Science* 1937, 86, 40.

1005. THORN. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 36, 361.

1006. TIZZONI. — *C. R. Ac. Sc.*, 1886, 103, 832.

1007. TIZZONI. — *Ziegl. Beit.* 1889, 5, 3, in (547).

1008. TOBY and LEWIS. — Presence of an antagonistic factor in serum of dogs following repeated injections of cortin. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1937, 37, 352, in *Berichte* 107, 633.

1009. TOKUMITSU. — *J. of Amer. med. Assoc.*, 77, 823.

1010. TOKUMITSU. — *Mitt. a. d. path. Inst. Kais. Univ. Sendoü*, 1921, 1, 211, in *Berichte* 9, 260.

1011. TÖRÖK and NEUFELD. — Standardisation of extracts of suprarenal cortex. *The Lancet*, 1937, II, 1485.

1012. TORRINI. — *Sperimentale* 1910, 64, in (1016).

1013. TOURNADE. — L'hyperadrenalinémie par excitation du nerf splanchnique. *Rev. franç. Endocrinol.*, 1924, 153.

1014. TOURNADE. — La fonction adrénalinogène des surrénales. *Le Journ. méd. français*, 1925, 206.

1015. TOURNADE. — Nos connaissances en physiologie surrénale. *Le Journ. médical français*, 1925, 218.

1016. TOURNADE. — Les glandes surrénales. *Traité de Physiologie normale et pathologique* de ROGER et BINET, tome IV, 2e éd., 1939, p. 1011, Masson, éd. Paris.

1017. TROISIER et GRIGAUT. — *Presse Méd.* 1912, 1081.

1018. TRUSKOWSKI and ZWEMER. — Cortico-adrenal insufficiency and potassium metabolism. *Biochem. J.* 1936, 30, 1345, in *Berichte* 97, 285.

1019. TRUSKOWSKI and ZWEMER. — Experimental alterations in blood potassium. *Acta biol. exp.*, 1938, 12, 1, in *Berichte* 110, 242.

1020. URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. — Le potassium sanguin après extirpation des glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 439.

1021. URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. — Potassium dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 1197.

1022. URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. — Les variations du chlore et du sodium sanguin après l'extirpation des surrénales. *Bul. Ac. Méd. Roumanie*, 1936, 1, 141, in *Berichte* 93, 557.

1023. URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. — Nouvelles recherches sur le potassium dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 191.

1024. VARANGOT. — Choc traumatique et hormone cortico-surrénale. *Presse Méd.* 1940, 103.

1025. VARS and PFIFFNER. — Vitamin C and the adrenal gland in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934, 31, 839, in (1016).

1026. VASSALE et ZANFROGNINI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, 710, 811 et 1124.

1027. VERZAR. — Die Rolle von Diffusion und Schleimhaut aktivität bei der Resorption von verschiedenen Zuckern aus dem Darm. *Bioch. Zeit.*, 1935, 276, 17, in *Berichte* 86, 260.

1028. VERZAR. — Inhibition of fat absorption. *J. of Physiol.*, 1935, 84, 41, in *Berichte* 88, 77.

1029. VERZAR. — Die Rolle der Nebennierenrinde im intermediären Stoffwechsel. *Berichte* 96, 643.

1030. VERZAR. — Adrenal cortex and intestinal absorption. *Amer. J. digest. Dis. a. nutrit.*, 1937, 4, 545, in *Berichte* 105, 256.

1031. VERZAR. — *Schweiz. med. Wochen.*, 1937, 823.

1032. VERZAR. — Uber primäre und Sekundäre Avitamino-

sen. *Schweiz. med. Wochen.*, 1938, II, 975, in *Berichte* 111, 234.

1033. VERZAR und BEZNACK. — Die Funktion der Nebennieren bei Mangel an Vitamin B. *Arb. der II Abt. d. wiss. St. Tisza. ges. u. Debreizen*, 1923, 1, 75, in *Berichte* 21, 95.

1034. VERZAR, HÜBNER und LASZT. — Die Bindung des Lactoflavins als Lactoflavinphosphorsäure in Korper nach Nebennierenexstirpation. *Bioch. Zeit.*, 1937, 292, 152, in *Berichte* 104, 12.

1035. VERZAR und JECKER. — Histologische Untersuchungen über die Fettresorption nach Extirpation der Nebennieren. *Pflüger's Arch.*, 1936, 237, 14, in *Berichte* 93, 547.

1036. VERZAR und LASZT. — Untersuchungen über die Resorption von Fettsäuren. *Bioch. Zeit.*, 1934, 270, 24, in *Berichte* 80, 638.

1037. VERZAR und LASZT. — Hemmung der Fettresorption durch Monoiodessigsäure und Phloridzin. *Bioch. Zeit.*, 1934, 270, 35, in *Berichte* 80, 638.

1038. VERZAR und LASZT. — Die Hemmung der Fettresorption durch Phloridzin. *Bioch. Zeit.*, 1935, 276, 1, in *Berichte* 86, 259.

1039. VERZAR und LASZT. — Die Hemmung der Fettresorption nach Extirpation der Nebennieren. *Bioch. Zeit.*, 1935, 276, 11, in *Berichte* 86, 260.

1040. VERZAR und LASZT. — Die Resorption aus dem Darm von isotonischen Lösungen von Glycose und Sorbose, verglichen mit der von Natriumsulfat. *Bioch. Zeit.*, 1935, 276, 28, in *Berichte* 86, 261.

1041. VERZAR und LASZT. — Nebennierenrinde und Fettresorption. *Bioch. Zeit.*, 1935, 278, 396, in *Berichte* 91, 163.

1042. VERZAR und LASZT. — Der Zusammenhang Zwischen Vitamin B 2 und dem Hormon der Nebennierenrinde. *Pflüger's Arch.*, 1936, 237, 476, in *Berichte* 95, 70.

1043. VERZAR und LASZT. — Die Rolle von Lactoflavin und Flavinphosphorsäure bei Nebennierenrinden Ausfall, sowie Iodessigsaüre vergiftung. *Z. Vitaminforsch.*, 1936, 5, 265, in *Berichte* 98, 118.

1044. VERZAR und LASZT. — Nebennierenrinde und Fettwanderung. *Bioch. Zeit.*, 1936, 288, 356, in *Berichte* 100, 615.

1045. VERZAR und LASZT. — Sodium and water metabolism in relation to Disturbance of carbohydrate metabolism after adrenalectomy. *Nature*, 1936, 138, 844 et 139, 193.

1046. VERZAR und LASZT. — Vitamin B 2 und Nebennierenrindenhormon. *Enzymologia*, 1937, 3, 16, in *Berichte* 104, 425.

1047. VERZAR und SULLMANN. — Die Bildung von Phosphorsäureestern in der Darmschleimhaut der Resorption. *Bioch. Zeit.*, 1937, 289, 323, in *Berichte* 100, 193.

1048. VERZAR und WIRZ. — Weitere Untersuchungen über die Bedingungen der Selektiven Glucoseresorption. *Bioch. Zeit.*, 1937, 292, 174, in *Berichte* 104, 71.

1049. VIALE. — *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1927, 2, 54, in *Berichte* 41, 778.

1050. VIALE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 178.

1051. VIALE. — *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1933, 8, 1707, in *Berichte* 79, 648.

1052. VIALE. — Su di una probabile funzione dell'acido ascorbico nelle surrenali. *Bol. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1934, 9, 392, in (1016)

1053. VIALE et BRUNO. — Le sang dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 97, 261.

1054. VIALE, NEUSCHLOSZ et TURCATTI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 266.

1055. VINCENT Sw. — *J. of Physiol.*, 1897-98, 22, 47.

1056. VINCENT Sw. — *Anatom. Anz.*, 1897, 13, 39.

1057. VINCENT Sw. — The effect of exstirpation of the suprarenal bodies of the eel. *Proc. Roy. Soc. London*, 1898, 62.

1058. VINCENT Sw. — Innere Sekretion und Drüsen ohne ausführungsgang, Bergman, I, 1910.

1059. VINCENT Sw. — Recent views as to the function of the adrenal bodies. *Endocrinology,* 1917, 1, 145.

1060. VINCENT Sw. — Internal Secretion and the ductless glands. 1923, 3e éd., Arnold, London.

1061. VINCENT Sw. — *Quat. J. of exp. Physiol.,* 1925, 15, 319, in *Berichte* 35, 501.

1062. VINCENT Sw. and THOMPSON. — *J. of Physiol.,* 1929, III, IV, in *Berichte* 50, 519.

1063. VINCENT Sw. und THOMPSON. — *Endokrinol.,* 1929, 5, 256.

1064. VINCENT Sw. und THOMPSON. — *Endokrinol.,* 1929, 5, 335, in *Berichte* 53, 561.

1065. VINET. — Origine biochimique de l'adrénaline. *Th. Sc. Paris,* 1940.

1066. WAGNER. — *Bioch. Zeit.,* 1914, 164, 72, in *Chem. Abstracts,* 1914, 3586.

1067. WARWICK and PARKES. — Absorption of progesterone and desoxycorticosterone. *The Lancet,* 1940, 406.

1068. WEIR, LARSON et ROWNTREE. — *Arch. Intern. Med.,* 1922, 29, 306, in (812).

1069. WEISER, RUSSEL and NORRIS. — The influence of environmental temperature and salts upon the survival period of adrenalectomized rats. *Endocrinology* 1936, 20, 556, in *Berichte* 98, 118.

1070. WESLAW et WROBLEWSKI. — Recherche expérimentale sur l'insuffisance surrénale. *Presse Méd.,* 1939, 1384.

1072. WHEELER and VINCENT. — The question of the relative importance to life of cortex and medulla of the adrenals bodies. *Trans. Roy. Soc. Canada,* 1917, 11, 125.

1073. WHEELER and VINCENT. — *Endocrinology,* 1919, 111, 38, in (466).

1074. WHITEHEAD and SMITH. — Effect of adrenal cortex extract on the course of certain human infections.

Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1932, 29, 672, in *Berichte* 68, 333.

1075. WIDSTRÖM. — On the biological assay of adrenal cortical preparations using white rats and mice. *Acta med. Skand.*, 1935, 87, 1, in *Berichte* 92, 454.

1076. WILDER and KENDALL. — Control of Addison's disease with a diet restricted in potassium. *Proc. Staff. Meet. Mayo clinic.*, 1936, 273, in (816).

1077. WILDER, RUSSEL, KENDALL, SNELL, KEPLER, RYNEARSON and ADAMS. — Intake of potassium, an important consideration in Addison's disease. A metabolic study. *Arch. Intern. Med.*, 1937, 59, 367, in *Berichte* 101, 413.

1078. WILKINSON. — *The Lancet*, 1938, 1414.

1079. WILSON. — Replacement therapy in adrenalectomized cats. *J. of Physiol.*, 1931, 72, 9 P, in *Berichte* 63, 156.

1080. WINTER, GROSS and INGRAM. — *J. exp. Med.*, 1938, 67, 251, in (265).

1081. WINTER and HARTMAN. — Water balance in adrenal insufficiency and inanition. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934, 32, 542, in *Berichte* 86, 617.

1082. WINTERSTEINER and PFIFFNER. — Chemical investigations on the cortical hormone of the adrenal gland. *J. of biol. Chem.*, 1935, 109, C.

1083. WINTERSTEINER and PFIFFNER. — II. Isolation of several physiologically inactive crystalline compounds from active extracts. *J. of biol. Chem.*, 1935, 111, 599.

1084. WINTERSTEINER and PFIFFNER. — III. Isolation of two news physiologically inactive compounds. *J. of biol. Chem.*, 1936, 116, 291.

1085. WINTERSTEINER and SMITH. — Adrenal cortex. *An. Rev. of Biochem* 1938, p. 253.

1086. WINTERSTEINER, VARS and PFIFFNER. — Chemical investigations on the cortical hormone of the adrenal gland. *J. of biol. Chem.* 1934, 105, C.

1087. WISLOWSKI and CROWE. — *Bul. of the John Hopkins Hosp.*, 1922, in (536).

1088. WOODHOUSE. — *Biochem. J.*, 1928, 22, 1087.

1088 b. WOLF. — *Bioch. Zeit.*, 1929, 213, 262.

1089. WRIGHT. — Le cortex surrénal, *Physiologie appliquée*, Oxford, 1937.

1090. WYMAN. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, 87, 47, in (269).

1091. WYMAN. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 356, in *Berichte* 52, 452.

1092. WYMAN, LELAND and SUDEN. — Homotransplantation of adrenal cortical tissue. *Science* 1937, 1, 589.

1093. WYMAN and SUDEN. — Note on temperature regulation in suprarenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 362, in *Berichte* 52, 452.

1094. WYMAN and SUDEN. — The blood volume of the rat in suprarenal insufficiency, anaphylactic shock and histamine shock. *Amer. J. Physiol.*, 1930, 93, 700, in *Berichte* 57, 812.

1095. WYMAN and SUDEN. — Suprarenal cortex and temperature regulation. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1932, 30, 61, in *Berichte* 72, 339.

1096. WYMAN and SUDEN. — Studies on suprarenal insufficiency XI. The growth of transplanted cortical tissue in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 101, 662, in *Berichte* 70, 551.

1096 b. WYMAN and SUDEN. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, 99, 285, in (994).

1097. WYMAN and WALKER. — The blood-sugar in suprarenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 215, in *Berichte* 52, 137.

1098. WYMAN and WALKER. — The non-protein nitrogen and urea in the blood of suprarenalectomized rats, *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 349, in *Berichte* 52, 452.

1099. YASUDA. — *Fol. endocrin. Jap. franz. Zusam.*, 1929, 75, in *Berichte* 55, 523.

1100. YASUDA. — *Fol. endocrin. Jap. franz. Zusam.,* 1929, 83, in *Berichte* 55, 235.

1101. YASUE. — The effect of adrenalectomy on the cholesterol contents of tissues and organs. *J. of Biochem. (Tokyo)*, 1936, 24, 483, in *Berichte* 100, 467.

1102. YATES. — *Univ. Pensylv. Med. Bul.,* 1903, 16, in (1016).

1103. YEAKEL and BLANCHARD. — The effect of adrenalectomy upon blood phospholipides and total fatty acids in the cat. *J. of biol. Chem.,* 1938, 123, 31.

1104. ZIMMERN et COTTENOT. — *C. R. Ac. Sc.,* 1912, 18.

1105. ZUNZ et LA BARRE. — Influence de la cortine sur l'adrénalino-sécrétion. *C. R. Soc. Biol.,* 1935, 120, 248.

1106. ZWEMER. — An experimental study of the adrenal cortex I. The survival value of the adrenal cortex. *Amer. J. Physiol.,* 1927, 79, 641, in *Berichte,* 41, 101.

1107. ZWEMER. — II. Prolongation of life after complete epinephrectomy. *Amer. J. Physiol.,* 1927, 79, 658, in *Berichte,* 41, 101.

1108. ZWEMER. — An adrenal cortex extract : its development and experimental and clinical use. *Endocrinology,* 1931, 15, 382, in *Berichte* 65, 762.

1109. ZWEMER. — The adrenal cortex and electrolyte metabolism. *Endokrinol.,* 1934, 18, 161, in *Berichte* 80, 310.

1110. ZWEMER. — Electrolyte and sugar determinations as indicators of adrenal influence on normal cell activity. *Cold. Spring. Harb. Symp. on quant. Biol.,* 1937, 5, 323, in *Berichte* 111, 441.

1111. ZWEMER, AGATE and SCHRŒDER. — A method for preparing an active adrenal cortex extract. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.,* 1931, 28, 721, in *Berichte* 63, 153.

1112. ZWEMER and LYONS. — Leucocyte changes after adrenal removal. *Amer. J. Physiol.,* 1928, 86, 545, in *Berichte* 48, 787.

1113. ZWEMER and SULLIYAN. — A blood chemical test for

adrenal cortex extract. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1931, 723, 28, in *Berichte* 63, 153.

1114. ZWEMER and SULLIVAN. — Blood chemistry of adrenal insufficiency in cats. *Endocrinology,* 1934, 18, 97, in *Berichte* 79, 402.

1115. ZWEMER and SULLIVAN. — Cortico-adrenal influence on blood sugar mobilization. *Endocrinology,* 1934, 18, 730, in *Berichte* 85, 126.

1116. ZWEMER and SULLIVAN. — The adrenal cortex and blood sugar mobilization. *Amer. J. Physiol.,* 1934, 109, 117, in *Berichte* 82, 129.

1117. ZWEMER and TRUSKOWSKI. — Potassium : a basal factor in the syndrome of cortico-adrenal insufficiency. *Science,* 1936, I, 558.

1118. ZWEMER and TRUSKOWSKI. — The importance of corticoadrenal regulation of potassium metabolism. *Endocrinology,* 1937, 21, 40, in *Berichte* 100, 614.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13

PREMIERE PARTIE. ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE

I. L'INSUFFISANCE SURRENALE TOTALE

DONNEES EXPERIMENTALES

L'insuffisance surrénale aiguë expérimentale

A. Les procédés d'ablation ou de destruction des surrénales 18

B. La symptomatologie

Les troubles organiques 20

Le syndrome humoral 25

La durée de survie 31

L'autopsie 37

L'insuffisance surrénale lente expérimentale 38

DONNEES CLINIQUES

L'insuffisance surrénale chronique chez l'homme (Syndrome d'Addison).

Les troubles organiques 44

Le syndrome humoral 48

Les lésions 53

La pathogénie 54

L'insuffisance surrénale aiguë chez l'homme 56

Les insuffisances surrénales frustes chez l'homme 59

L'intervention des surrénales dans certains états pathologiques 61

II. L'INSUFFISANCE CORTICO-SURRENALE

LES TECHNIQUES DE REALISATION DES TROUBLES

Destruction de la médullo-surrénale 63

Ablation de la cortico-surrénale 65

LES TECHNIQUES DE CORRECTION DES TROUBLES

Les greffes 67

Les extraits cortico-surrénaux 68

Leur préparation 68

Leurs principes actifs 72

L'action physiologique des principes corticaux

— sur les animaux surrénoprives.... 80

— sur les addisoniens 83

a) les extraits 83

b) la désoxycorticostérone 85

La standardisation physiologique des principes corticaux

— tests de survie 87

— tests de fatigabilité musculaire 89

— test de la résorption du glucose..... 91

— tests de la résistance aux intoxications 91

— test de la semi-contraction des chromatophores 92

L'offre de sels de sodium..... 93

Le régime hypopotassique..... 95

LES TROUBLES DE L'INSUFFISANCE CORTICO-SURRENALE ET LEUR CORRECTION

(Etude analytique)

1. Les modifications humorales et tissulaires. Les troubles du métabolisme

L'équilibre hydrique 96

L'équilibre chloruro-sodique..... 103

L'équilibre potassique 110

Phosphore, calcium, magnésium 117
Le métabolisme des glucides 118
Le métabolisme des lipides 126
— glycérides 126
— phospholipides 128
— cholestérol 129
Le métabolisme des lipides 126
Le soufre et le glutathion 137

2. Les relations avec certaines vitamines 140
3. La contraction musculaire 150
4. La thermogenèse 153
5. Les activités fonctionnelles végétatives
La digestion et l'absorption 156
La respiration 157
La pression artérielle 157
La croissance. 159
Les fonctions rénales 160
Les fonctions du système nerveux 161

6. Les corrélations endocriniennes avec :
— la médullo-surrénale 162
— le thymus 162
la thyroïde 163
— les parathyroïdes 164
— l'épiphyse 164
— le pancréas 164

— la gonade mâle 165
— la gonade femelle 168
— la préhypophyse 173
— la post-hypophyse 177
— la glande mammaire 178

7. La résistance organique aux infections et aux intoxications 178

III. LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRENAL

Données expérimentales 185

Données cliniques 188

Le syndrome génito-surrénal

Pseudo-hermaphrodisme surrénal 188
Puberté précoce 189
Virilisme surrénal 190

Le syndrome surrénovasculaire 192

Le syndrome de Cushing 192

IV. LES HYPOTHESES EXPLICATIVES SUR LES FONCTIONS DE LA CORTICO-SURRENALE

Hypothèse de Swingle et Pfiffner 198
Hypothèse de Lœb 200
Hypothèse de la rétention potassique 201

Hypothèse de Britton et Silvette 203
Hypothèse de Verzar 204
Conceptions diverses 207
Hypothèse de Selye 208

DEUXIEME PARTIE. ETUDE EXPERIMENTALE DE L'INSUFFISANCE CORTICO-SURRENALE

Les méthodes employées

La surrénalectomie 213
L'évidement médullaire 217
Les prélèvements de sang 218
Les méthodes d'analyse du sang 219
L'étude de l'action de la désoxycorticostérone 227

Les résultats obtenus

Les troubles organiques 228
Les modifications des constituants chimiques du sang 230
Les lésions 233
L'action de l'acétate de désoxycorticostérone 236

Expériences 238

CONCLUSIONS 261

BIBLIOGRAPHIE 263

Vu : Le Président de Thèse,

Dr TOURNADE

Vu : Le Doyen,

Dr LEBON

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 25 Juillet 1941

Le Recteur,

G. HARDY